

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

29

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE
DES DIURÉTIQUES HÉPATO-RÉNAUX

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 12 Décembre 1941

PAR

Jules BALANSARD

Né le 14 Janvier 1907, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

Examineurs de la Thèse	{	MERCIER	Président
		GABRIEL	Assesseurs
		POINSO	
		BRAHIC	

Marseille.
Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,

1941

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE
DES DIURÉTIQUES HÉPATO-RÉNAUX**

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE
DES DIURÉTIQUES HÉPATO-RÉNAUX

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 12 Décembre 1941

PAR

Jules BALANSARD

Né le 14 Janvier 1907, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

Examineurs de la Thèse	{	MERCIER	<i>Président</i>
		GABRIEL	
		POINSO	<i>Assesseurs</i>
		BRAHIC	

Marseille.
Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,

—
1941

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
 OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

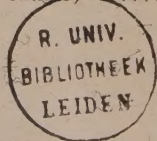
Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

PROFESSEURS :

<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale</i> ..	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie Analytique et Hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie Médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	FIOLLE
<i>Clinique Chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique Exotique</i>	HECKENROTH
<i>Clinique des Maladies Nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique Médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique Médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique Médicale</i>	MONGES
<i>Clinique Médicale Infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique Obstétricale</i>	VAYSSIÈRE
<i>Clinique Ophtalmologique</i>	JAYLE
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique Urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire Naturelle</i>	GABRIEL
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène Générale et Coloniale</i>	VIOLLE
<i>Médecine Légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	MOIROUD
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	MALMEJAC
<i>Physique</i>	CHEVALIER
<i>Thérapeutique</i>	POINSO
<i>Stomatologie (Professeur sans chaire)</i>	X...



Chargé de Cours :

Clinique Dermatologique VIGNE

Agrégé en exercice :

MM. SAUTET
DUBOULOZ
BERTHIER
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA
ARNOUX
CHOSSON

MM. DELPHAUT
R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Agrégés libres :

MM. QUINTARET

PIERI

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaires :

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Clinique des maladies contagieuses</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	BOYER
<i>Neuro-Chirurgie</i>	ARNAUD
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLOT

AUX MIENS

Mon affection.

A MES AMIS

Fidélité.

A MES MAITRES

Ma reconnaissance.

A MON JURY DE THESE

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

Lorsqu'on pénètre dans la jungle que représentent les médicaments diurétiques, on est étonné du nombre considérable de représentants surtout d'origine végétale qu'elle compte.

Il ne faut pas s'en étonner. En effet, rares sont les plantes qui à tort ou à raison ne sont pas considérées comme influençant d'une manière quelconque la diurèse. Avec un à propos charmant mêlé peut-être d'ironie, le docteur Leclerc constate que « c'est dans la médication diurétique que la phytothérapie compte le plus de succès » (1).

Parmi les drogues d'origine végétales les unes n'influencent la sécrétion urinaire qu'en modifiant la circulation rénale par suite de l'hypertension qu'elles provoquent ; elles entrent dans le groupe des diurétiques indirects dont le type est la digitale ; les autres

(1) H. Leclerc. *Précis de Phytothérapie*, Paris 1935. Masson, édit. p. 37.

exagèrent le flux urinaire chez l'être malade ou bien portant : elles constituent le groupe des diurétiques directs.

Ce groupe est indiscutablement le mieux pourvu. Parmi les quelques trois cents plantes auxquelles la coutume ou la littérature attribuent cette indication, il en est qui semblent agir d'une manière plus spéciale, soit en permettant l'excrétion élective d'un ou de plusieurs constituants sanguins, soit en n'agissant pas exclusivement sur l'appareil rénal.

Il nous est apparu intéressant, après bien d'autres auteurs, du reste, de nous attacher à l'étude de quelques drogues d'origine végétale que leur mode d'action particulier permet de ranger dans le groupe des diurétiques à action hépato-rénale.

Que faut-il entendre par ce terme ?

Ainsi que l'ont montré R. Picart d'une part (1), F. Mercier, L. J. Mercier et Decaux (2), de l'autre, il est des drogues végétales qui agissent non seulement en augmentant le pouvoir concentrateur du rein, ce qui signe d'une façon indiscutable leur action sur l'épithélium rénal, mais encore en stimulant certaines fonctions hépatiques : fonction urogénique, sécrétion biliaire.

Cette dualité d'action est parfaitement exprimée par le terme d'hépto-rénal qui a été choisi par ces auteurs. Parmi ces diurétiques, il n'est nul doute qu'un nombre relativement élevé de représentants se glisseront. Pour l'instant nous nous bornerons à passer en revue les quelques plantes pouvant figurer à juste titre dans ce groupe, à savoir :

(1) R. Picart. *Thèse Doctorat Médec.*, Paris 1937.

(2) F. Mercier, L.-J. Mercier et F. Ducaux. *Bull. Soc. Thérap.* 1936, 15^e série, t. 41, p. 24.

L'ortosiphon stamineus ;
Les salsepareilles, l'asperge, le petit houx ;
L'artichaut.

Les études expérimentales qui ont été poursuivies depuis quelques années déjà sur ces plantes sont assez typiques en ce sens qu'elles concordent d'une manière presque parfaite avec les études cliniques qui les ont suivies. L'étude clinique permet seule en dernier ressort de fixer la valeur d'un médicament. Et il arrive souvent que les recherches pharmacodynamiques réalisées sur les animaux normaux ne peuvent fournir que des résultats assez sommaires sur l'activité vraie des drogues. C'est ce pourquoi nous avons pris la précaution oratoire d'admettre la superposition des résultats cliniques et pharmacodynamiques. Ceci fixe en effet dans ce cas particulier la valeur des résultats expérimentaux obtenus.

Insistons sur le fait que notre but est de retracer l'étude expérimentale faite sur l'action diurétique des drogues envisagées et non pas sur toutes leurs actions ; ceci fait que nous nous bornerons seulement à indiquer les résultats obtenus dans les autres domaines sans rapporter dans le détail les expériences qui ont permis de les obtenir.

*Techniques utilisées pour l'étude expérimentale
de l'action diurétique.*

Les techniques utilisées pour l'étude de l'action diurétique d'un médicament sont multiples et souvent variables. Elles se compliquent encore du fait du nombre des animaux qui servent de sujets. Celle qui recourt à l'administration par voie intraveineuse du médicament chez le chien ou le lapin chloralosé donne

d'excellents résultats dans le cas des hétérosides digitaliques, des dérivés xanthiques ou encore de certains corps chimiques de synthèse. Par contre, comme nous aurons l'occasion de le montrer, elle est inutilisable dans le cas des diurétiques hépato-rénaux. Cela est fort compréhensible. En effet chez les drogues utilisées, la présence de certains constituants : choline et amines voisines, dérivés phénoliques, etc., retentit sur la pression artérielle, modifie ainsi la pression au niveau du filtre rénal et contrarie l'action diurétique. Cette remarque, du reste, vaut également pour la plupart des diurétiques d'origine végétale. En outre l'activité des drogues à action hépato-rénale est longue à se manifester, ce qui nécessite le recours à des techniques s'étendant sur plusieurs heures et parfois sur plusieurs jours.

Le choix de l'animal est en premier lieu à considérer. Les petits animaux ont été utilisés surtout par les auteurs allemands. Récemment encore, étudiant l'action sur la diurèse de préparations à base de plantes, Vollmer et Hindemith (1), Bonsmann et Hauschild (2), s'adressèrent à la souris ou au rat blanc.

Parmi les animaux de moyenne et grande taille, les plus communément employés sont le lapin et le chien. Au premier va la préférence de la plupart des auteurs à l'heure présente. Il semble bien effet que ce soit l'animal qui convient le mieux à l'étude expérimentale des diurétiques.

La voie d'administration est également variable. La plupart du temps, on utilise soit la voie buccale soit la voie sous-cutanée lorsque le médicament est injecté.

(1) Vollmer et Hindemith, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1937, t. 186, p. 565.

(2) Bonsmann et Hauschild, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1935, t. 179, p. 620.

table. La voie intrapéritonéale employée lorsqu'on s'adresse à de petits animaux, n'est qu'erratiquement utilisée.

Les urines enfin sont recueillies au bout d'un temps variable soit par cathétérisme soit spontanément.

La question du régime alimentaire auquel doivent être soumis les animaux en expérience, joue un rôle très important pour l'interprétation des résultats obtenus. Tous les expérimentateurs s'accordent pour reconnaître qu'un régime fixe est d'une absolue nécessité. De plus ce régime doit être judicieusement choisi : l'apport d'un minimum d'eau quotidien compatible avec le maintien en bon état des animaux en expérience semble plus favorable pour l'étude expérimentale des diurétiques qu'un régime dans lequel cette cure de réduction des liquides n'existe pas.

1. *Techniques employées sur le lapin.* — Dans la plupart des expériences nous avons utilisé le lapin. Quotidiennement les animaux reçoivent comme aliments :

foin desséché	100	grammes
son	100	—
eau	100	—

l'eau servant à mouiller le son. Cette ration est suffisante pour entretenir les animaux ; en effet, soumis durant 8 ou 15 jours à ce régime, loin d'avoir maigri ils présentent une légère augmentation de poids. Cette ration présente de plus l'avantage d'être entièrement consommée dans la journée.

Avant de recevoir toute injection, l'animal est mis au régime durant huit jours au moins, ce qui permet

à la diurèse de se stabiliser. Ceci est nécessaire si l'on veut pouvoir comparer les résultats. Les urines sont recueillies chaque jour spontanément.

La drogue utilisée sous forme d'extrait aqueux le plus souvent, convenablement dilué, est administrée de deux façons :

a) en une injection suivie ou non d'une injection de rappel ; c'est ce que nous appellerons méthode par injection unique ;

b) en plusieurs injections réfractées : injections quotidiennes durant trois ou quatre jours ; c'est ce que nous appellerons méthode par injections réfractées.

2. *Techniques employées sur le chien.* — Sur cet animal comme sur le lapin nous avons employé les deux méthodes précitées.

Le régime alimentaire auquel l'animal est soumis comprend :

Pain	100	grammes
Viande	100	—
Eau	150	—
Sel	1	—

Il est bon de ne s'adresser qu'à des animaux de 5 à 8 kilos au maximum de manière à pouvoir utiliser des cages de dimensions réduites.

Tels sont les protocoles expérimentaux auxquels nous avons fait appel pour l'étude des drogues envisagées.

ORTHOSIPHON STAMINEUS Bentham

Orthosiphon stamineus Benth., est un arbrisseau vivace de la famille des Labiées, dont l'individualité est assurée par les caractères suivants : feuilles à pétiole rougeâtre, à limbe vert clair, velu sur les deux faces, penninerves à 5 paires de nervures secondaires, de trois centimètres de long sur un centimètre de large.

Les tiges sont terminées par une élégante grappe de fleurs mauves ou violettes d'où s'échappent de longues étamines qui ont fait donner au végétal le nom vernaculaire de « koemis koetjing », en français : « moustache de chat ».

La plante est originaire des Iles de la Sonde ; on la rencontre également en Australie, aux Indes Orientales, en Assam, en Amérique tropicale. C'est Java qui en est le principal producteur. On la dénomme d'après Will (1) : thé de Java, Indian kidney herb, Remooeck Djoeng, koemis koetjing ; ces termes sont appliqués à la plante et surtout à la drogue.

(1) Will. *Apoth. Ztg.* 1928, n° 44, p. 665.

Celle-ci est constituée par les feuilles dont nous avons énuméré les caractères les plus saillants. On les récolte avant la floraison. Sèches, elles possèdent une odeur légèrement aromatique, assez agréable, une saveur astringente et passablement amère.

Utilisée depuis un temps immémorial par les Javanais comme diurétique, la drogue ne reçut la justification de cet emploi empirique que grâce aux travaux nombreux qui ont été effectués depuis les premières études de Fristedt (1).

Malgré son inscription dans certains formulaires comme celui de Bocquillon et Limousin (2), qui préconise son emploi dans les affections de la vessie, comme lithontriptique, contre la pierre et la cystite calculeuse, voire même dans certains traités comme celui de Planchon et Colin (3), l'emploi en resta limité jusqu'aux travaux d'auteurs allemands et néerlandais tels que Kodemans (4), Grüber (5), Schurmann (6), Kuntz et Molitor (7), Hedrich (8), qui confirmèrent son action diurétique remarquable.

Signalons, à titre indicatif, qu'*Orthosiphon stamineus* a été destiné à d'autres fins. J. Vieu-Bonnafous (9), a effectué des essais sur l'action hypoglycémiant d'un extrait aqueux d'*Orthosiphon*. L'auteur indique que cette préparation ne possède qu'une faible action

(1) Fristedt. *Upsala Läkare. För.*, 1889, p. 553.

(2) H. Bocquillon et Limousin. *Manuel des plantes médicinales coloniales et exotiques*, Paris 1905. Baillière, édit., p. 203.

(3) Planchon et Colin. *Les drogues simples d'origine végétale*, 1895. T. 1, p. 533.

(4) Kodemans. *Med. Kijks. Inst. Pharm. Therap.* 1926, t. 2, p. 1896.

(5) Grüber. *Deutsch. Mediz. Woch.* 1927, t. 31, p. 1299.

(6) Schurmann. *Thèse inaug.* Marburg 1927.

(7) Kuntz et Molitor. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927, t. 12, p. 342.

(8) Hedrich. *Deutsch. Mediz. Woch.* 1928, t. 32, p. 229.

(9) J. Vieu-Bonnafous. *Thèse Doct. Pharm.* Marseille 1939. p. 54.

sur la glycémie normale du chien ; par contre, elle supprime une hyperglycémie expérimentale de 40 %, en deux heures et demie.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les études pharmacologiques qui précéderent ou suivirent les principaux travaux thérapeutiques prouvent d'une manière indiscutable l'activité de la plante en tant que diurétique.

Les premiers travaux expérimentaux effectués sur *Orthosiphon stamineus* sont rapportés par Février (1) dans sa thèse. L'auteur a fait successivement examiner diverses préparations, entr'autres une infusion et un extrait préparé à une température ne dépassant pas celle qui avait été utilisée pour obtenir l'infusion. Il note que ces deux préparations ont influencé heureusement la polyurie.

Dans une deuxième série d'expériences, l'auteur fit examiner par le professeur Uhlmann l'action de l'infusion, des cendres, d'un extrait aqueux total et d'extraits obtenus après précipitation plombique. Voici les résultats montrant dans ces divers cas l'augmentation de la polyurie :

	Injection sous- cutanée	Injection I. V.
Infusion	20 %	100 %
Cendres	10 %	30 %
Extrait aq. total	50 %	80 %
Extrait après précipi- I	10 %	50 %
tation plombique .. II	»	10 %

(1) Février. *Thèse* Bâle, 1933.

Les chiffres mentionnés, souligne l'auteur, montrent en particulier que l'effet obtenu ne peut être le fait uniquement des substances minérales contenues dans la drogue. Ils témoignent également de l'activité des préparations aqueuses de la drogue.

Les recherches ultérieures devaient confirmer une telle manière de voir. Les animaux utilisés en cette occurrence furent le cobaye, le chien, le lapin.

I. ESSAIS SUR LE COBAYE

Des essais furent pratiqués sur le cobaye par Schunk de Goldfiem (1). L'auteur utilise le protocole expérimental suivant : les cinq premiers jours les animaux reçoivent une alimentation normale et 45 cc. d'eau. A partir du cinquième jour et jusqu'à la fin de l'expérience ils reçoivent par ingurgitation forcée 5 cc. d'extrait d'Orthosiphon dosé à 1,50 gramme de principes actifs par 10 cc. de solution.

L'auteur a rassemblé les résultats obtenus dans le tableau suivant :

matricule	poids en grammes	0 au 51 ^e jour	51 ^e au 101 ^e jour	101 ^e au 150 ^e jour
Or. 1	800	15 cc.	21	33
Or. 2	600	14	19	28
Or. 3	600	15	20	30

Ces résultats montrent d'une manière indiscutable l'augmentation de la diurèse sous l'influence de la médication.

Plus probants encore et plus complets sont les travaux effectués sur le lapin et sur le chien.

(1) J. Schunk de Goldfiem. *Presse Médicale*, 1938, t. 46, p. 1039.

II. ESSAIS SUR LE CHIEN

Ces essais furent pratiqués par F. Mercier, L. J. Mercier et F. Decaux (1). Ces auteurs utilisèrent le protocole que nous avons dénommé méthode par injection unique. Les recherches portèrent non seulement sur la polyurie provoquée mais encore sur le débit uréique et chloruré, le médicament étant injecté par voie sous cutanée.

Voici, à titre d'exemple, les résultats d'une de leurs expériences :

CHIEN DE 5 kg.

Date		Volume en cc. urine par 24 h.	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
			par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
Déc.	1	160	54	8,6	10,4	1,7
	2	96	71	6,8	9,4	0,92
	3	88	40	3,4	7,6	0,67
	4	102	94	9,6	4,6	0,47
	5	224	42	9,4	7	1,56
	6	115	54	6,2	7,5	0,85
Inject. 0,40 p. k. extrait le 6 à 15 h. 40.						
	7	148	83	12,3	8,2	1,21
	8	350	67	23,4	15	5,25
	9	132	46	6,1	9,1	1,20
	10	86	62	5,3	8,5	0,73
	11	35	89	3,1	5,8	0,20
	12	180	35	6,3	6,8	1,20
	13	218	19	4,2	10,6	2,25
	14	100	46	4,6	5,9	0,59

III. ESSAIS SUR LE LAPIN

Les essais effectués sur le lapin sont dûs, comme les

(1) F. Mercier, L.-J. Mercier, et F. Decaux. *Bull. Soc. Thérap.* 1936, 15^e série, t. 41, p. 24.

précédents à F. Mercier, L. J. Mercier et F. Decaux (1) et à F. et L. J. Mercier (2). La méthode employée est à peu de chose près identique à celle qui a été utilisée pour le chien. Elle comporte cependant une injection de rappel comme le montre le tableau suivant.

LAPIN DE 1 kg. 600

Date	Volume en cc. urine par 24 h.	Urée en grammes		Chlorures en grammes	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
Nov. 28	15	56	0,84	12,2	0,18
29	14	54	0,75	5,1	0,07
30	29	30	0,87	7,5	0,22
Déc. 1	22	24	0,53	5,9	0,13
2	22	24	0,53	6,8	0,15
3	14	30	0,42	6,2	0,09
4	33	27	0,89	3,4	0,11
5	32	37	1,18	4,2	0,13
6	38	37	1,40	11,5	0,44
Inject. 0,50 p. k. extrait le 6 à 15 h.					
7	40	43	1,72	9,4	0,37
8	62	32	1,98	11,1	0,69
9	94	30	2,82	10	0,94
10	46	40	1,84	7,5	0,35
11	43	75	3,22	7,5	0,32
12	46	32	1,47	7,1	0,32
13	36	35	1,26	16,5	0,59
14	37	36	1,33	17,9	0,66
15	39	27	1,05	15	0,58
16	28	27	0,75	12,2	0,34
Inject. 0,25 p. k. extrait le 16 à 15 h.					
17	47	47	2,21	6,9	0,32
18	38	51	1,93	13,8	0,52
19	20	57	1,14	7,5	0,15
29	30	35	1,05	8,9	0,27

Ces essais démontrent, quel que soit l'animal auquel on fait appel, la concordance existant dans les modifications produites sur la diurèse sous l'influence de

(1) Loc. cit.

(2) F. et L.-J. Mercier. *Bull. médical*, 1936, t. 50, p. 523.

l'extrait d'Orthosiphon. Ces modifications se manifestent par une augmentation nette de l'hydrurie et de l'élimination des chlorures et de l'urée.

Chez le lapin, animal particulièrement sensible il est vrai, la polyurie est augmentée de 110 % ainsi que le relate le tableau que nous avons donné ; elle peut être augmentée de 185 % et même de 200 % dans certains cas.

Le débit des chlorures est augmenté parallèlement de 290 à 300 %. Enfin, le débit de l'urée est augmenté souvent de 200 %.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les animaux sont soumis à un régime pratiquement sec.

A quel moment se manifeste le maximum d'action ? A l'encontre des diurétiques directs, l'Orthosiphon manifeste son action avec un certain retard. C'est souvent le deuxième et même le troisième jour que l'effet diurétique se manifeste avec une intensité maxima.

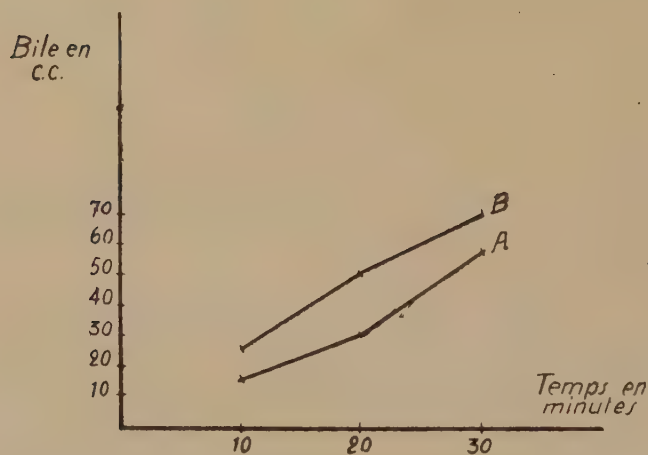
Quoiqu'il en soit, ces résultats ne laissent planer aucun doute sur l'action diurétique de la drogue. Rutenbeck (1), songea à étudier parallèlement l'action d'Orthosiphon stamineus sur le système hépatique et biliaire et sur le métabolisme des hydrates de carbone. Il utilisa une préparation connue sous le nom d'Orthosichol (2) dans ce but.

Dans une première série d'expériences le médicament fut administré au moyen d'une sonde duodénale : il provoqua une nette augmentation de la sécrétion biliaire et une élimination marquée de la bile conte-

(1) H. Rutenbeck. *Deutsch. mediz. Woch.* 1935, t. 61, n° 10, p. 377.

(2) Firma Dr. Degen und Ruth., Düren, Rhld.

nue dans la vésicule. C'est ce que résument les courbes suivantes :



Courbe A: normal.

Courbe B: après injection de 3 c.c. d'Orthosiphon.

De manière à éviter toute contestation, l'auteur élimina les phénomènes d'irritation pouvant être dus à l'usage de la sonde, et administra dans une deuxième série d'expériences le médicament par voie intraveineuse. Il obtint ainsi des résultats comparables à ceux précités.

Le produit agit également, d'après Rutenbeck, sur le métabolisme des hydrates de carbone : « dans une maladie d'Addison la valeur du sucre sanguin monta en quinze minutes, après ingestion de 100 grammes de glucose à un maximum de 260 mmgrs % ; par contre le chiffre maximum obtenu était, chez le même malade, après injection d'Orthosiphon de 210 milligrammes % ».

De cet ensemble d'expériences, l'auteur tire la conclusion suivante : *Orthosiphon stamineus* agit sur l'appareil hépato-biliaire en favorisant l'excrétion de la bile, excite le péristaltisme intestinal, et enfin facilite la fixation du glycogène.

L'ensemble de ces actions sur le foie et le rein prouve que la plante mérite bien son nom de diurétique hépato-rénal. Comme nous aurons l'occasion de le vérifier à propos de l'artichaut, l'action d'une telle drogue porte sur l'excrétion des chlorures, mais aussi de l'urée, résultat particulièrement intéressant qui devait retenir l'attention des cliniciens.

ETUDE CLINIQUE

Comme corollaires aux essais pharmacodynamiques, des essais cliniques ont été poursuivis sur des malades oliguriques présentant entr'autres des troubles azotémiques d'origines diverses.

Voici quelques observations empruntées à divers auteurs et qui démontrent mieux que de longues digressions ce qu'est l'activité de la drogue.

A. — MALADIES DES VOIES URINAIRES. — Coliques néphrétiques, gravelles, urétrites, cystites, néphrites.

Ces cas furent particulièrement étudiés par L. J. Mercier et Decaux. Parmi les observations de ces auteurs, relevons les suivantes :

Observation I. (du docteur Decaux). — M^{me} de C..., 69 ans, rhumatisante, se plaint de troubles urinaires

depuis une grippe survenue il y a 3 ans. Mictions douloureuses et fréquentes. La malade boit peu. L'examen du sédiment urinaire ne montre ni pus, ni microbes, mais des urates et de l'oxalate de chaux.

Traitement : infusion d'Orthosiphon à 12 0/00, 500 cc. p. d. en cinq prises pendant huit jours.

Les examens pratiqués avant le traitement et au quinzième jour de celui-ci donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 15 jrs de traitement
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 35	0 gr. 32

Urines des 24 heures :

Volume	950 cc.	1 650 cc.
Urée	14 gr.	20 gr.
Concentration urée (0/00)	14,7	12
Chlorures	7 gr.	9 gr.

Les phénomènes de cystite ont disparu, l'urine s'est éclaircie.

Observation II. (du docteur Decaux). — M. de D...; 53 ans, né de parents arthritiques a eu une crise de rhumatisme articulaire pendant l'adolescence. Se plaint depuis 6 ans de troubles urinaires consécutifs à une forte grippe qui a profondément atteint l'état général et particulièrement touché les reins. Depuis cette époque, le malade présente de fréquentes crises d'oligurie s'accompagnant de vives douleurs rénales.

Le malade a subi récemment l'ablation de l'appendice ; suites opératoires normales, mais le sixième jour, le débit urinaire tombe à 350 gr. L'analyse ne décèle pas d'albumine, mais une diminution marquée des chlorures et de l'urée. Azotémie légère : 0,48 0/00.

Traitement : infusion d'Orthosiphon à 12 0/00, 500 cc. p. d. en cinq prises.

Le volume des urines qui, au début du traitement, n'était que de 350 cc., passe à 700 cc. le troisième jour, à 1.500 cc. le sixième jour et atteint 1.600 cc. le dixième jour ; dès le troisième jour, les douleurs rénales avaient disparu. Azotémie après traitement : 0 gr. 43 0/00.

Observation III. M^{me} M..., 37 ans, urémie légère, arthralgie, oligurie. A la suite du traitement, en six jours, les urines sont passées de 500 cc. à 1.500 cc., l'urée excrétée en 24 heures de 8 gr. 5 à 18 gr., la tension artérielle est passée de 12 à 10 (min.) et de 18 à 15 (max.).

B. — MALADIES DE LA NUTRITION. — Arthritisme, goutte, rhumatismes, eczémas, migraines, cellulites, hypertension, etc... Parmi les observations des mêmes auteurs nous noterons :

Observation I. (du docteur L. J. Mercier). — M^{me} G..., 42 ans, arthritique pléthorique ; poids 71 kg., migraineuse, eczémateuse, souffre fréquemment d'arthralgie des deux genoux et de l'épaule droite. Poussées de vertiges coïncidant avec les périodes d'hypertension. Oligurie fréquente, cellulite des cuisses et de la région lombaire, au moment des crises oliguriques.

Vient consulter pour une arthrite du genoux gauche avec hydarthrose légère.

La malade est traitée par l'Orthosiphon et pendant dix jours absorbe quotidiennement 500 cc. d'une infusion à 12 0/00 de feuilles en 5 prises de 100 cc. sans modification du régime alimentaire.

Les examens de laboratoire pratiqués avant le traitement et dix jours après, donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 10 jrs de traitement
Tension artér. (max.)	18	15
Tension artér. (min.)	10	10
Urée sanguine (par 1 litre)	0 gr. 51	0 gr. 38

Urines des 24 heures :

Volume	900 cc.	1400 cc.
Urée	9 gr. 90	25 gr. 48
Concentr. uréique (0/00) . .	11	16,77
Acide urique	0,189	0,91
Concentration de l'acide urique (0/00)	0,21	0,65
Chlorures	6 gr. 30	14 gr. 28

Le volume des urines atteignit 1.800 cc. le troisième jour, 1.900 cc. le cinquième, 1.600 le sixième ; dès le quatrième jour, les arthralgies avaient disparu, l'hydarthrose également.

Observation II. (du docteur L. J. Mercier). — M. C..., 56 ans, goutteux, ayant eu trois crises typiques, présente un tophus au pouce droit, gros mangeur se résignant très difficilement à suivre un régime normal.

Vient consulter pour un empâtement douloureux de la cheville droite et des deux genoux, rendant la marche très pénible. Cellulite lombaire, oligurie relative (1000 cc.) étant donné l'alimentation.

Le foie mesuré au stéthoscope biauriculaire suivant la méthode de J. Sédillot, mesure 15 cm.

Comme unique traitement, le malade absorbe cha-

que jour en 5 prises 500 cc. de l'infusion à 12 0/00 d'Orthosiphon et cela pendant 10 jours. Les examens pratiqués avant le traitement et 10 jours plus tard donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 10 jrs de traitement
Tension artérielle (max.) . .	16,5	16
Tension artérielle (min.) . .	10	10
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 50	0 gr. 40

Urines des 24 heures :

Volume	1000 cc.	1600 cc.
Urée	13 gr. 42	25 gr. 28
Concentration urée (0/00)	13,42	15,63
Acide urique	0 gr. 286	0 gr. 832
Conc. acide urique (0/00).	0,286	0,52
Chlorures	9 gr. 13	16 gr.

Le volume des urines atteint 1800 cc. le troisième jour, 2000 cc. le quatrième, 1900 cc. le sixième, 1700 cc. le huitième, 1600 le dixième. Les arthralgies se sont améliorées dès le troisième jour et ont disparu au cinquième ; la mensuration du foie faite le dixième jour ne donne plus que 13 cm. 3.

Observation III. (du docteur L. J. Mercier): — M^{me} P..., 62 ans, hépatique neuro-arthritique, ayant eu trois crises de cholélithiase. Arthralgies fréquentes avec légers oedèmes. Crises hypertensives spasmodiques. Malgré un régime hypoazoté, le chiffre de l'urée sanguine oscille depuis 4 ans entre 0,50 et 0,62 par litre.

Consulte à l'occasion d'une poussée hypertensive

avec vertiges, bourdonnements d'oreilles, sensibilité vésiculaire.

Traitement par infusion d'Orthosiphon à 12 0/00. 500 cc. p. d. en 5 prises pendant 10 jours.

Les examens pratiqués avant et après le traitement donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 10 jrs de traitement
Tension artérielle (max.).	20	17
Tension artérielle (min.) . .	12	11
Urée sanguine (0/00).....	0 gr. 51	0 gr. 35

Urines des 24 heures :

Volume	1000 cc.	1500 cc.
Urée	10 gr. 25	16 gr. 87
Concentration urée (0/00).	10,25	11,30
Acide urique	0 gr. 168	0 gr. 564
Conc. acide urique (0/00).	0,168	0,376
Chlorures	6 gr. 20	8 gr. 85

Le volume des urines avait atteint 1650 cc. le cinquième jour, 1700 cc. le septième et 1800 cc. le huitième.

Les symptômes d'hypertension se sont améliorés dès le deuxième jour du traitement et ont disparu le cinquième.

Observation IV. (du docteur Deceux). M. M..., 33 ans, vient consulter pour des vertiges dont il souffre depuis quelques mois ; l'analyse du sang faite à ce moment décèle un chiffre d'urée de 0,52 0/00 ; l'observance du régime hypoazoté ne diminue pas l'azotémie. On institue le traitement par l'Orthosiphon à titre d'essai :

infusion à 12 0/00, 500 cc. p. ð. en 5 prises. Les examens pratiqués avant le traitement et au cinquième jour de celui-ci donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 15 jrs de traitement
Tension artér. (max.)	19	17
Tension artér. (min.)	12	11
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 49	0 gr. 41

Urines des 24 heures :

Volume	1200 cc.	1800 cc.
Urée	11 gr.	17 gr. 5
Concentration urée (0/00). . . .	9,16	9,5
Chlorures	9 gr.	14 gr. 5
Eléments anormaux	traces d'alb.	traces d'alb.

Le volume des urines est monté successivement à 1500 cc. le troisième jour, 1700 cc. le quatrième, 1800 cc. le cinquième.

Les vertiges du malade ont disparu au cinquième jour.

Observation V. (du docteur L. J. Mercier). — M^{me} C..., 46 ans, arthritique pléthorique, 76 kg., migraineuse, eczémateuse, présente depuis six ans des crises douloureuses de la région vésiculaire avec augmentation de volume du foie, nausées, subictère, inappétence, constipation. Coïncidant avec ces troubles, apparaissent : soit un eczéma sous mammaire, soit des poussées d'asthme nocturne. Oligurie constante durant ces périodes au cours desquelles on note parfois des arthralgies ou de la cellulite lombaire très douloureuse et c'est à l'occasion d'une cellulite lombaire que la malade vient consulter.

La malade est traitée par l'extrait spécial d'Orthosi-

phon et absorbe chaque jour pendant douze jours, la solution obtenue en diluant une ampoule de la solution titrée dans un demi-litre d'eau bouillie.

Dès le cinquième jour, la cellulite disparaît ainsi que les troubles hépatiques ; au douzième jour la malade sans avoir subi aucune restriction alimentaire avait maigri de 2 kg. 200.

Nous avons revu la malade au bout de deux mois, temps pendant lequel sa santé fut parfaite, mais craignant la réapparition des crises hépatiques, elle demande à suivre à nouveau le traitement antérieurement prescrit ; ce second traitement a été institué après un nouvel examen clinique et biologique.

Voici, groupés en un tableau, les résultats des trois examens pratiqués avant le premier traitement, au bout de douze jours de traitement et deux mois plus tard :

	Avant le traitement	Après 12 jrs de traitem.	2 mois plus tard
Urée sanguine (0/00) ..	0 gr. 61	0 gr. 38	0 gr. 40
Constante uro-secrétoire	0,18	0,08	0,09

Urines des 24 h. :

Volume	900 cc.	2000 cc.	1250 cc.
Urée	23 gr. 4	59 gr.	27 gr. 50
Conc. urée (0/00)	26	29,5	22
Acide urique.....	0 gr. 54	1 gr. 94	1 gr.
Conc. acide uriq. (0/00)	0,60	0,92	0,80
Chlorures	4 gr. 68	6 gr. 3	6 gr. 87
Eléments anormaux...	urobiline	néant	néant
	traces alb.		
Tension artér. (max.) ..	19	17	17,5
Tension artér. (min.) ..	12,5	12,5	12,5
Hauteur du foie	13 cm.	10 cm 5	10 cm. 5

Le volume des urines recueillies chaque jour avait atteint les chiffres suivants : premier jour : 900 cc. ; deuxième jour : 950 cc. ; troisième jour : 1200 cc. ; quatrième jour : 1500 cc. ; cinquième jour : 1800 cc. ; sixième jour : 1850 cc. ; septième jour : 2250 cc. ; huitième jour : 2500 cc. ; neuvième jour : 1950 cc. ; dixième jour : 2000 cc. ; onzième jour : 2100 cc. ; douzième jour : 1980 cc.

Observation VI. (des docteurs F. Mercier et Krijanowsky). M. B..., 50 ans, se plaint depuis plusieurs années de troubles en rapport avec une azotémie variant entre 0,67 et 0,70 0/00. Vertiges, céphalées, troubles visuels, insomnies, poussées hypertensives à l'occasion d'un écart de régime. Le foie, sensible à la palpation, déborde le rebord costal de 2 travers de doigt. Oligurie habituelle, urines très chargées d'urates.

Le régime hypoazoté n'a que peu d'influence sur l'azotémie qui remonte dès que celui-ci est suivi avec moins de rigueur.

Vient consulter pour une crise de vertiges particulièrement intenses. Le malade est traité par l'Orthosiphon et absorbe chaque jour pendant onze jours la solution obtenue en diluant une ampoule de 10 cc. de la solution titrée d'extrait spécial dans un demi-litre d'eau bouillie.

Les examens de laboratoire pratiqués avant le traitement, au sixième et au dixième jour de celui-ci donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Au 6 ^e jour	Au 10 ^e jour
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 67		0 gr. 35
Constante uro-secrét.	0,14		0,07

Urines des 24 h. :

Volume	865 cc.	1625 cc.
Urée	21 gr. 06	61 gr. 31
Conc. urée (0/00) ...	24,35	37,73
Acide urique	0 gr. 44	1 gr. 02
Conc. acide ur.(0/00)	0,51	0,63
Chlorures	5 gr. 70	11 gr. 48

Les urines recueillies chaque jour atteignent les chiffres suivants : premier jour : 1050 cc. ; deuxième jour : 1000 cc. ; troisième jour : 1020 cc. ; quatrième jour : 1300 cc. ; cinquième jour : 1600 cc. ; sixième jour : 1625 cc. ; septième jour : 1800 cc. ; huitième jour : 1830 cc. ; neuvième jour : 1750 cc. ; dixième jour : 1725 cc. ; onzième jour : 1750 cc.

Dès le sixième jour, les vertiges et les petits signes d'urémie, d'abord améliorés, ont disparu.

C. MALADIES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES. — Ictères, choliques hépatiques, cholécystites, cholémies, hépatites des pays-chauds ; diabètes, constipation.

Observation I. (du docteur Decaux). — M. C..., 38 ans, colonial ; depuis une dizaine d'années a eu plusieurs crises de goutte, pour lesquelles il est venu consulter. Son foie est légèrement congestionné et le fait souffrir. Il vient consulter pour ses troubles hépatiques et pour une oligurie habituelle qui reste toujours aux environs de 700 cc.

Traitement : infusion d'Orthosiphon à 12 0/00, 500 cc. p. d. en 5 prises. Les examens pratiqués avant le traitement et au quinzième jour de celui-ci donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 15 jrs de traitement
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 43	0 gr. 37

Urines des 24 heures :

Volume	700 cc.	1350 cc.
Urée	16 gr. 5	22 gr.
Concentration urée (0/00)	23,6	16,2
Chlorures	5 gr.	9 gr.

Malade amélioré.

Observation II. (du docteur Decaux). — M. B..., 62 ans, arthritique, gros mangeur, antécédents de lithiase rénale. Foie souvent congestionné avec vésicule sensible. Vient consulter au sujet de ces crises de douleurs vésiculaires.

Traitement : infusion d'Orthosiphon à 12 0/00, 500 cc. p. d. en cinq prises. Les examens pratiqués avant le traitement et après quinze jours donnent les résultats suivants :

	Avant le traitement	Après 15 jrs de traitement
Urée sanguine (0/00)	0 gr. 52	0 gr. 37

Urines des 24 heures :

Volume	1100 cc.	2400 cc.
Urée	17 gr.	28 gr.
Concentration urée (0/00)	16,3	11,7
Chlorures	8 gr.	14 gr.
Sédiment	nombreux cristaux d'urate	pas de cristaux d'urate

Le volume des urines a atteint successivement 1200 cc. le deuxième jour, 1800 cc. le troisième, 2150 cc. le quatrième, 2400 cc. le cinquième, 2350 cc. le sixième. (L'abondance de l'hydrurie rendant inutile l'augmentation de la concentration de l'urine en urée, cette concentration est au contraire diminuée).

D. — AFFECTIONS CUTANÉES. — Henri Leclerc et François Decaux ont publié les cas suivants :

Observation I. — Eczéma chez un oligurique rhumatisant. M. P. F..., 50 ans ; atteint dans sa jeunesse d'une polyarthrite rhumatismale aiguë ayant duré deux mois, mais dont il s'est guéri sans en conserver de reliquat, est depuis quatre ans, notamment aux approches du printemps et de l'automne, sujet à des crises de rhumatisme qui affectent plus spécialement les articulations des membres inférieurs et, sans le condamner à une impotence complète, réduisent beaucoup son activité. Ces crises s'annoncent par de l'oligurie : la diurèse ne dépasse guère 600 cc. Les urines sont rouges et laissent déposer un sédiment épais composé d'urates et d'oxalate. En même temps qu'apparaissent les douleurs, il se produit des poussées d'eczéma débutant par une éruption érythémateuse sur le fond de laquelle font saillie des vésicules disséminées de la grosseur d'un grain de millet. Ces vésicules qui sont le siège d'un prurit intense, s'ouvrent sous l'influence du grattage et laissent sourdre un liquide séreux qui se concrète et se dessèche de façon à former des plaques impétigineuses dont quelques-unes se lichénifient et provoquent des démangeaisons très vives. Ces manifestations cutanées atteignent leur maximum aux mollets, aux jarrets, à la face interne des cuisses, à la partie antérieure du thorax. La dernière poussée s'est éten-

due aux orteils avec assez d'intensité pour rendre pendant une semaine la marche impossible et déterminer un suintement abondant.

Ces auteurs ont prescrit l'Orthosiphon stamineus. Cette médication a produit les meilleurs effets : au bout de trois jours le volume quotidien de l'urine a doublé ; le cinquième jour le liquide excrété avait repris une teinte normale et ne présentait plus qu'un léger sédiment ; le sixième, son débit atteignait 1.500 grammes. En même temps, les lésions cutanées pâlis-saient, les vésicules s'affaissaient, ne donnant issue qu'à d'imperceptibles gouttelettes de sérosité, suivies de la formation de croûtes furfuracées minuscules et passagères. Le prurit infiniment plus supportable qu'au cours des poussées précédentes, s'atténuait complètement pour cesser le huitième jour.

Après 15 jours de traitement, M. P. F... était complètement débarrassé des troubles qui naguère avaient une durée minima de 5 semaines et l'obligeaient à réduire des deux tiers son activité habituelle.

Observation II. — Herpès chez une malade atteinte d'angiocholite. M^{me} L. V..., 42 ans, présente depuis la puberté à la suite d'une violente crise d'ictère catarrhal, une tendance à faire des troubles hépato-biliaires qui se traduisent par des douleurs vésiculaires, par de l'oligurie, par la présence de pigments biliaires dans les urines. Ces crises sont d'ailleurs relativement bénignes mais ne laissent de tourmenter la malade à cause d'un symptôme très pénible dont elles ne manquent jamais d'être l'occasion : il s'agit de poussées herpétiques souvent très étendues et d'une localisation des plus capricieuses. Les vésicules siègent le plus souvent à la face, autour des lèvres, sur les seins ; elles

atteignent aussi les organes génitaux et provoquent de vives réactions inflammatoires, de violentes démangeaisons, des sensations de brûlures, une tuméfaction des ganglions inguinaux.

Très rapprochées les unes des autres, elles deviennent fréquemment confluentes et, une fois vidées de leur contenu, laissent des surfaces ulcérées d'où suinte un liquide séro-purulent et qui sont le siège de douleurs d'une acuité extrême. Cet état dure généralement de 20 à 30 jours. Jusqu'à il y a un an, en raison de l'importance secondaire des troubles viscéraux, on s'était exclusivement occupé des manifestations cutanées et contenté d'instituer une thérapeutique locale. Mais en mars 1936 les douleurs symptomatiques d'une angiocholite et l'insuffisance de la diurèse furent assez accentuées pour qu'on se trouvât dans la nécessité de recourir à une médication à la fois cholagogue et diurétique.

La cure d'Orthosiphon fut prescrite.

Cette médication ne fut pas seulement favorable aux fonctions hépato-biliaire et rénale. Elle se montra d'une efficacité remarquable pour combattre la dermatose herpétique dont l'étendue fut considérablement circonscrite et la durée écourtée de plus de moitié.

E. — THÉRAPEUTIQUE POST-OPÉATOIRE. — H. Leclerc et L. Van der Elst (1) ont préconisé l'emploi de l'Orthosiphon stamineus en chirurgie, dans tous les cas où après l'intervention la diurèse s'avère insuffisante. L'action de la plante ne s'exerce pas seulement en quantité, elle porte sur l'excrétion même des composants de l'urine. On l'emploie sous sa forme la plus

(1) H. Leclerc et L. Van der Elst, *Presse Médicale*, 1936, n° 81, p. 1572.

active : l'infusion de 5 gr. de plante sèche dans un demi-litre d'eau. Le deuxième jour après ce traitement la diurèse s'établit un peu en dessous de deux litres et la courbe urinaire s'établit en plateau à 1.800 gr. On observe alors une amélioration de l'état général : l'asthénie diminue, les forces et l'appétit renaissent. Les signes d'insuffisance hépatique : subictère, prurit, décoloration des sels, urobilinurie, disparaissent. En outre, dans certains cas de cystite, on observe un heureux effet cicatrisant local.

Dans l'ensemble, l'heureuse action de la plante sur les fonctions hépatiques et rénale semble une indication particulièrement heureuse dans les soins post-opératoires, ainsi que le montrent les observations suivantes :

Observation I. — M. S..., 24 ans, opéré le 14 janvier 1936 au cours d'une crise d'appendicite aiguë ; antécédents hépatiques. Le lendemain de l'intervention, subictère, léger prurit, urines acajou, bradycardie : pouls à 70 avec 38°, 38° 5. Diète hydrique. Le troisième jour, 15 cgr. de calomel ; la température descend à 37°, le subictère disparaît, mais les urines restent foncées et diminuées à 900 gr. par jour. Cinq grammes d'Orthosiphon en infusion dans un demi-litre d'eau, à boire dans la journée. Deux jours après, la diurèse s'établit à 1.800 gr. Sortie de la clinique le 24 janvier. Revu deux mois après, le malade qui a suivi une cure d'opothérapie bilo-pancréatique et d'Orthosiphon a repris 3 kg., s'alimente normalement. Ses signes d'atteinte hépatique ont à peu près disparu.

Observation II. — M^{me} B..., 52 ans, malade obèse présentant des antécédents hépato-rénaux dus à l'éthy-

lisme. Elle entre à la clinique le 31 décembre 1935, présentant une rétention d'urine complète due à un fibrome enclavé du petit bassin. Chiffre d'urée sanguine un peu élevé : 0,60, mais taux d'albumine sanguin normal. Hystérectomie sub-totale. Après l'intervention, la diurèse reste ce qu'elle était déjà, c'est-à-dire faible aux alentours de 500 gr. Le premier janvier la malade reçoit en abondance de l'eau de Vittel lactosée et des tisanes variées (chiendent, boldo, etc.). Le 2 janvier, elle reçoit 1 gr. 50 de théobromine, le tout sans aucun résultat. Le 3, on la met à l'Orthosiphon. Le 4, la diurèse passe à 800 et le 5 à 1.600. Les urines sont claires et restent normales dès ce moment. Par précaution, la cure est continuée quelques jours.

Observation III. — M^{me} R..., 57 ans, hystérectomie vaginale le 31 octobre 1935. Antécédents de cystite, pollakurie, nycturie. Dès le lendemain de l'opération la température est à 37° 5 le matin, 38° 2 à 38° 4 le soir. La cicatrisation est souple, l'état général très bon. Seules les urines sont troubles et fortement odorantes, contenant de nombreux germes, d'ailleurs variés, décelés à l'analyse. Stock vaccin. La température devient normale à la deuxième injection. Ablation des fils le 12 novembre. Lever le 14. Cependant les troubles urinaires persistent et la courbe de diurèse descend à 700 gr. L'Orthosiphon donne en 48 heures une débâcle de 2 litres par jour, améliorant considérablement la cystite et même la pollakyurie ; les urines sont depuis restées claires. Les autres suites furent normales. La malade, revenue dernièrement, va très bien.

Observation IV. — M^{lle} D..., 41 ans, hystérectomie totale avec conservation des ovaires, pour volumineux fibromes, le 18 octobre 1935. Suites très bonnes. La tem-

pérature, pendant les 14 jours de clinique, n'excèdera pas 37° 3, même le soir. Cependant au quatrième jour, baisse de la diurèse à 800 gr. Orthosiphon par la méthode usuelle. En quarante-huit heures, la courbe s'établit à 1.600 gr. Lever au douzième jour. Suites parfaites.

D'après les observations que nous venons de passer en revue, il semble bien qu'un parallélisme étroit existe entre l'action pharmacodynamique et l'action thérapeutique de la drogue. Les questions qui se posent maintenant sont les suivantes :

L'Orthosiphon est-il toxique ? Dans quelle mesure son action varie-t-elle suivant le sujet ? Comment l'administrer ?

1° *Tolérance à l'égard d'Orthosiphon stamineus.*

Chez l'animal, même à des doses élevées, l'Orthosiphon n'amène aucun phénomène d'intolérance.

L'absorption de préparations représentant 150 gr. et plus de feuilles sèches n'amène, en dehors de la diurèse qu'elle provoque, aucun accident chez l'homme, c'est-à-dire que la plante est d'une parfaite innocuité, les doses thérapeutiques étant très éloignées des quantités précitées.

2° *Influence de l'état individuel.*

Chez le jeune, l'action des préparations de la drogue se fait plus vivement sentir que chez l'adulte.

Le régime carné paraît être plus propice à l'élimination urinaire due à l'ingestion d'Orthosiphon ; il est cependant dans ce cas difficile de faire le départ entre l'influence qui revient à la surcharge des toxiques uréiques de l'individu et aux substances azotées mises en liberté par la digestion de la viande.

Enfin, le sujet normal est moins influencé que celui qui est normalement ou pathologiquement hyperazotémique.

3° Influence du mode d'administration.

Le mode d'administration normal est par voie buccale. Il existe une certaine relation entre la concentration des préparations et leur mode d'action. La feuille sèche mastiquée n'influence en rien la diurèse ; l'extrait sec de la feuille stabilisée n'agit que faiblement. L'infusion, l'extrait fluide constituent les meilleures préparations et la forme galénique qui paraît être la plus intéressante est l'extrait fluide. D'après le docteur J. Schunk de Goldfiem (1), « la présentation en ampoules est celle qui permet une conservation de l'intégrité des vertus de la plante totale. Pour administrer le médicament, il suffit alors de diluer le contenu d'une ampoule dans un demi-litre d'eau (sucrée ou non) ou dans une tisane ». Ce demi-litre de boisson est à faire absorber en 4 ou 5 fois dans les 24 heures entre les repas pour un adulte. La cure prolongée se fait au rythme suivant : huit jours de cure, deux jours de repos, huit jours de cure, etc..., cela sans contre-indication.

INTERPRETATION DES RESULTATS CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX

On constate chez les malades comme chez les animaux soumis au traitement par l'Orthosiphon :

(1) Loc. cit.

- 1° Une augmentation notable de la polyurie ;
- 2° Une élévation du taux des chlorures et de l'urée excrétés ;
- 3° Une augmentation de la concentration de l'acide urique dans les urines ;
- 4° Un abaissement du taux de l'urée sanguine anormalement élevé ;
- 5° L'abaissement constant de la tension artérielle lorsque son élévation reconnaît pour cause un certain degré de pléthore ou d'azotémie ;
- 6° La diminution de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard ;
- 7° L'augmentation de la sécrétion biliaire.

ETUDE CHIMIQUE

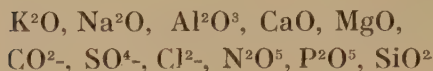
Il est de règle, lorsqu'on a découvert à une drogue végétale une activité quelconque, de rechercher à quel principe est due cette action. L'Orthosiphon stamineus ne devait pas échapper à cette règle. Nombreux sont les auteurs qui ont cherché dans ce cas le principe intéressant.

L'étude chimique de la drogue débuta avec les travaux de Van Itallie (1). De l'infusion faite à partir des feuilles, cet auteur a isolé sans en indiquer les réactions un glycoside auquel il a donné le nom d'*orthosiphonine*. Il indique seulement que ce corps est soluble dans l'alcool, opinion discutée par Perinelle et

(1) Van Itallie. *Neder. Tijdschr. voor Pharm.* 1886, t. 2, p. 69 et 516.

Guyon (1) qui plaident en faveur du phénomène contraire.

Van Itallie isole des cendres les principes minéraux suivants :



Boersma (2), sans indiquer la méthode par lui suivie, donne le taux de potassium dans la drogue : 0,631 à 0,738.

Kuhlmann (3), reprend l'étude du glycoside pour lequel il indique les réactions suivantes :

- Acide sulfurique : coloration rouge ;
- Acide nitrique : coloration jaune ;
- R. de Mandelin : coloration brune puis verte ;
- R. de Mecke : coloration brun rouge ;
- R. d'Erdmann : néant.

Plus tard paraît sur le même sujet un travail de Peyer et Liebisch (4). Enfin plus près de nous, les travaux de Casparis et Février (5) et la thèse de Février (6), un article de Keller et Biedermann (7) apportent des faits nouveaux. Quels sont-ils ? C'est ce que va nous apprendre le résumé des travaux de ces auteurs.

(1) Ch. Perinelle et Guyon. Nouveaux remèdes, 1887, p. 6 et 76. *Archives de Pharmacie*, 1887, p. 61.

(2) Boersma. *Ned. Lands Plantentuin*, 1902, t. 52, p. 24.

(3) Kuhlmann. *Pharmazentische Zeit.* 1931, n° 26, p. 367.

(4) Peyer et Liebisch. *Jahresb. der Form. Læsar et Loretz*, 1929.

(5) Casparis et Février. *Pharm. Acta Helv.* 1933, t. 8, p. 72.

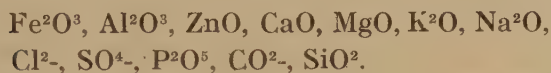
(6) Loc. cit.

(7) Keller et Biedermann. *Archiv. der Pharm.* 1934, t. 272, p. 242.

Thèse de Février. L'étude porte sur des échantillons de diverses provenances.

En premier lieu, l'auteur étudie les cendres fournies par la drogue, dont la proportion est en moyenne de 4,32 %.

Dans ces cendres se trouvent :



De l'extrait aqueux, on peut retirer comme sels de potassium : des chlorures et de l'oxalate, à côté de phosphates et de sulfate de soude en faible quantité.

Le potassium, élément intéressant se trouve dans la proportion de 25,34 % dans les cendres.

En outre, l'auteur signale la présence : de pentoses et hexoses dans les préparations aqueuses, d'une huile essentielle dont la tenue est 0,25 %, jaune foncé, d'odeur aromatique, à réaction acide, devenant plus foncée à l'air ; d'une huile fixe (1,6 %), de consistance épaisse et enfin d'une saponine qu'il a isolée de la drogue.

Le procédé employé pour retirer cette saponine que l'auteur nomme *sapophonine* est le suivant :

- a) Traitement de l'extrait alcoolique par l'éther ;
- b) Reprise du résidu par l'alcool méthylique qui laisse une partie insoluble.
- c) La solution méthylique concentrée est épuisée deux fois par l'acétone.
- d) La fraction insoluble dans l'acétone est purifiée

par reprises successives par l'alcool méthylique et précipitation par l'éther. Il est à peu près certain que le produit ainsi obtenu renferme encore un grand nombre d'impuretés. En effet les reprises successives par l'alcool et la précipitation par l'éther ne peuvent éliminer ni le tannin ni le glycoside qui souillent le produit définitivement obtenu.

Nous n'insisterons pas sur les procédés utilisés par l'auteur pour caractériser cette saponine. Disons seulement que par hydrolyse on obtient de l'arabinose et un hexose : glycose ou fructose.

Etude de Keller et Biedermann. Ces auteurs exposent en premier lieu les résultats suivants :

Matières minérales	10,7 %	11,3 %
Insol. HCl à 10 %	1,1	1,2
Extrait par l'eau	28,8	28,4
Extrait par l'alcool.....	12,2	15,4
Extrait par l'éther	5,3	6,4
Extrait par le chloroforme	6,0	8,0
Extrait par l'éther de pétrole ..	1,6	2,3
Humidité	7,27	12,6
Cendres dans l'extrait aqueux...	25,49	

Les cendres donnent à l'analyse :

Fe^2O^3 , MnO^2 , CaO , Al^2O^3 , MgO , K^2O , Na^2O ,
 SO^4 -, Cl^2 -, P^2O^5 , N^2O^5 , SiO^2 .

Sur la drogue sèche un dosage des sels de Calcium, potassium, sodium a donné les résultats suivants :

CaO : 1,118 % — Na²O : 0,137 % — K²O : 3,57 %.

De plus Keller et Biedermann signalent la présence d'acide tartrique, l'absence de principes alcaloidiques solides ou volatils, la présence d'un glycoside : l'orthosiphonine pour lequel ils indiquent que les méthodes au plomb, par absorption sur le charbon et la terre à foulon, ne donnent rien.

De plus les auteurs parlent de deux saponines A et B dont le pouvoir hémolytique est faible ou même nul ce qui les incite au scepticisme quant à l'existence d'une saponine.

D'après ces auteurs, en somme, la présence d'un glycoside chez *Orthosiphon stamineus* est indiscutable bien qu'on ne puisse l'obtenir qu'en quantité infime. Par contre, il semble bien qu'on ne trouve point de saponine. Il est fort probable que la saponine de Février représente un corps impur ou domine un sel d'acide résinique.

Conclusions. En résumé, les divers travaux effectués sur la drogue permettent d'avancer la présence des principes suivantes :

a) Des sels : Na²O, K²O, MgO, CaO, Al²O³, Fe²O³, MnO², ZnO, Cl²⁻, SO⁴⁻, P²O⁵, CO²⁻, N²O⁵, SiO².

b) Des acides organiques : citrique, tartrique, oxalique.

c) Des glucides : pentose, hexose, acide glycuronique.

d) Une huile essentielle contenant des alcools : menthol et bornéol ; des phénols (thymol) et peut-être une cétone.

e) Une huile grasse à limonène et carotène.

f) Un phytostérol.

g) Un hétéroside auquel Van Itallie a donné le nom d' « orthosiphonine » dont les caractères organoleptiques et chimiques n'ont pas été indiqués.

On notera enfin l'absence de tout principe alcaloïdique.

Parmi tous ces corps, nous en avons étudié quelques-uns de manière à vérifier leur action.

L'hétéroside ne manifeste aucune action diurétique.

Le nitrate de potassium est légèrement diurétique. Mais sa présence n'expliquerait aucunement les variations obtenues dans le sang de l'excrétion de l'urée et des chlorures.

L'huile essentielle, par contre, se révèle diurétique probablement par suite de son action irritante sur l'appareil rénal : mais cette action ne se manifeste pas non plus sur l'excrétion de l'urée et des chlorures.

Nous avons essayé enfin l'action d'une fraction soluble dans le carbonate de soude à 2 %, riche en acides résiniques provenant probablement de la résinification de l'essence. Cette fraction acide en solution sodique injectée par voie sous-cutanée, ne modifie que peu la diurèse aqueuse : 20 à 25 % en moyenne. Par contre, elle augmente le débit de l'urée urinaire de 75 à 80 % en moyenne. Etant donné la faible modification de l'hydrurie, ceci correspond à une augmentation très notable de la concentration uréique, soit 40 à 45 % en moyenne.

CONCLUSION

L'activité diurétique manifestée par l'Orthosiphon sfamineus porte non seulement sur l'augmentation du volume urinaire, mais encore sur l'excrétion d'un certain nombre de constituants normaux de l'urine.

L'étude expérimentale souligne cette influence sur l'excrétion uréique, chlorurée, phosphatique ; il est à noter que l'urée surtout est influencée.

Par ailleurs, outre cette action diurétique, la drogue possède une action cholérétique nette.

L'étude clinique démontre, comme il fallait s'y attendre, l'heureuse influence que possèdent les préparations d'Orthosiphon sur les troubles hépato-rénaux et les troubles provoqués par une rétention azotée qui signe souvent un dysfonctionnement hépatique et rénal.

Il ne semble pas, jusqu'à présent, qu'il faille attribuer à un principe unique l'activité de la drogue. En fait il semble que dans ce cas, l'effet diurétique est dû

à la synergie de certains corps dont les effets se complètent harmonieusement.

Le fait, cependant, qu'une fraction à caractère acide, provenant probablement de la résinification de l'essence, montre une nette activité, laisse entendre qu'il serait intéressant d'utiliser la drogue à l'état frais.

Même sèche toutefois, la drogue possède une activité certaine, à condition de l'utiliser d'une manière convenable. Les préparations à retenir sont les préparations aqueuses parmi lesquelles l'extrait fluide tient une place de choix. L'absence de toute toxicité de ces préparations est à souligner car elle permet une utilisation très large de la drogue.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ATTENDOLI. — *Le médecin français*, 20 mars 1934.
— *La Presse médicale*, 28 août 1935.
- BOCQUILLON et LIMOUSIN. — *Manuel des plantes médicinales coloniales et exotiques*, Paris, 1905 (Bailière, édit.), p. 203.
- BONSMANN et HAUSCHILD. — *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1935, t. 179, p. 620.
- BOORSMA. — *Nederl. Lands Plantentuin.* 1902, t. 52, p. 24.
- CASPARIS et FÉVRIER. — *Pharm. Acta Helv.* 1933, t. 8, p. 72.
- F. DECAUX. — *La Presse médicale*, 22 mai 1935.
— *Le Courrier médical*, 10 nov. 1935.
- FÉVRIER. — *Thèse Bâle*, 1933.
- FRISTEDT. — *Upsala Läkars. För.*, 1889, p. 533.
- GURBER. — *Deutsch. mediz. Wochenschr.*, 1927, t. 31, p. 1299.
- F. GUICHARD. — *Intérêt de la culture de l'Orthosiphon*

stamineus en Indochine, Ann. Ec. Sup. Méd. et Pharm. de l'Indochine, 1938, t. 1, p. 98.

HEDRICH. — *Deutsch. mediz. Wochenschr.*, 1928, n° 6, p. 229.

KELLER et BIEDERMANN. — *Archiv. der Pharm.*, 1934, t. 272, p. 242.

KODEMANS. — *Med. Kijks. Inst. Pharm. Therap.*, 1926, t. 2, p. 1896.

KUHLMANN. — *Pharmazentische Zeit.*, 1931, n° 26, p. 367.

KUNTZ et MOLITOR. — *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. 12, p. 342.

H. LECLERC. — *Précis de Phytothérapie*, Paris 1935 (Masson, édit.), p. 37.

H. LECLERC et L. VAN DER ELST. — *La presse médicale*, 1936, n° 81, p. 1572.

F. MERCIER et L. J. MERCIER. — *Bull. médical*, 1936, t. 50, p. 523.

F. MERCIER, L. J. MERCIER et F. DECAUX. — *Bull. Soc. Therap.*, 1936, 15^e série, t. 41, p. 24.

PERINELLE et GUYON. — *Les nouveaux remèdes*, 1887, p. 6 et 76. — *Archives de Pharm.*, 1887, p. 61.

PEYER et LIEBISCH. — *Apoth. Zeit.*, 1928, n° 37, p. 555. — *Jahresb. der Forma, Loesar et Loretz*, 1929.

R. PICART. — *Thèse Doct. Med.*, Paris, 1937.

PLANCHON et COLLIN. — *Les drogues simples d'origine végétale*, 1895, t. 1, p. 533.

H. RUTENBECK. — *Deutsch. mediz. Wochenschr.*, 1935, t. 61, n° 10, p. 377.

J. SCHUNK DE GOLDFIEM. — *La Presse médicale*, juin 1938, p. 1039.

SCHURMANN. — *Thèse inaug.*, Marburg, 1927.

- VAN ITTALIE. — *Neder. Tijdschr. voor Pharm.*, 1886, t. 2, p. 69 et 516.
- J. VIEU-BONNAFOUS. — *Thèse Doct. Pharm., Marseille*, 1939, p. 54.
- VOLLMER et HINDEMITH. — *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1937, t. 186, p. 565.
- WILL. — *Apoth. Zeit.*, 1928, n° 44, p. 655.

L'ASPERGE, LE PETIT HOUX, LES SALSEPAREILLES

Les trois plantes dont nous allons esquisser l'étude n'ont donné lieu à aucune étude clinique récente. Certes, ceci ne veut pas dire qu'on ignore tout de leur action, mais celle-ci gagnerait à être précisée.

Toutes trois appartiennent à la grande famille des Liliacées, si riche en espèces célèbres à divers titres en thérapeutique. Leur fruit qui est une baie, les fait placer dans la sous-famille des Asparagoidées.

Deux d'entr'elles ont vu couronner depuis longtemps leurs vertus diurétiques par leur introduction dans une préparation gálénique réputée : le sirop des cinq racines ; ce sont l'asperge et le petit choux. Les salsepareilles n'ont été pronées par contre que fort rarement.

L'activité de ces plantes n'est certes pas identique. Mais le fond de leur action reste le même, ce qui rend leurs études superposables comme nous allons le mon-

trer. Toutes paraissent agir d'une manière analogue à celle d'*Orthosiphon stamineus*. Mais, il est bon de le signaler ici, elles paraissent plutôt constituer des succédanés que des équivalents de cette dernière drogue.

L'ASPERGE

(*Asparagus officinalis*. L.)

Le terme d'asperge évoque plutôt l'image d'un agréable et célèbre légume, que celle d'une drogue appelée à entrer dans des préparations aux désinences barbares qui sont l'honneur de la pharmacie galénique.

L'asperge commune, dont le type sauvage croît notamment dans certaines contrées littorales de la France, et dont le type cultivé fournit plusieurs variétés, appartient au genre *Asparagus* dont une centaine d'espèces environ végètent dans les diverses régions tempérées et tropicales du globe.

Les tiges d'asperge présentent une partie souterraine vivace, rhizome horizontal sur lequel s'inscrivent de multiples racines charnues, grisâtres, qui représentent la drogue d'ordinaire utilisée.

Sur cette masse de racines que les cultivateurs désignent sous le nom de « griffes », s'élèvent au printemps de jeunes pousses ou turions qui abandonnés à eux-mêmes se transforment en tiges délicatement ramifiées d'un port fort élégant.

Port herbacé, cladodes, fleurs solitaires portées par des pédicelles articulées, tels sont les caractères qui donnent à la plante son individualité.

L'admiration attendrie que lui portaient les vieux auteurs s'adressait cependant beaucoup plus au légume qu'au médicament.

Historique. — C'est le turion qui figure dans les bas-reliefs des temples survivants de l'ancienne Egypte (1). C'est du turion que Caton fait l'éloge dans son *De re rustica*. Après avoir subi une éclipse prolongée durant le Moyen Age, l'asperge retrouve tout son crédit auprès des gourmets de la Renaissance. A cette époque, suivant une pratique innovée par les Grecs (2), on pense pouvoir l'amener à un ultime degré de perfection en utilisant comme engrais, dans les cultures, les cornes de bélier. Cette opinion est illustrée par les conseils de Dindenault à Panurge. Elle n'était pas généralement admise si nous en croyons Matthiole (3).

Cette asperge, dont le nom, d'après l'Ecole de Salerne (4), vient de ce que la saveur est légèrement âcre (*asparagus ab asperis*), a été très prisée des antiques thérapeutes. De leurs travaux, de leurs éloges, que reste-t-il ?

Si l'on ouvre un traité récent de *Matière Médicale*, au chapitre des Liliacées, il y est décrit entre autres, la racine d'asperge constituée, dit-on, par le rhizome écaillé et les longues racines en forme de plumes d'oie, d'*Asparagus officinalis*. On y mentionne qu'il s'agit d'un diurétique qui entre dans le sirop des cinq racines, tandis que les turions frais servent à préparer le suc pour le sirop de pointes d'asperges. C'est là à peu près tout ce que nous livrent les ouvrages classiques.

Et cependant, Dioscoride, Pline, Celse, Galien, ont longuement vanté ses vertus laxatives, dépuratives et

(1) C. Wehmer. *Die Pflanzenstoffe*, t. 1, p. 158.

(2) H. Leclerc. *Les légumes de France*. Paris, Masson édit. 1927, p. 76.

(3) Matthiole. *Commentaires sur les six livres de Dioscoride*, Lyon 1572, chapitre cxviii, p. 299.

(4) *L'Ecole de Salerne*. Traduction en vers français par Ch. Meaux de Saint-Marc. Paris (Baillères, édit.), p. 477.

diurétiques. Ce « diurétique chaud » amène d'après J. F. Dufour (1), avec une abondante sécrétion des urines, une augmentation dans la fréquence du pouls et la circulation. A cet égard, la plupart de ceux qui s'en sont occupés, mentionnent que l'asperge sauvage est plus active que l'asperge cultivée.

D'après Reuter de Rosemont (2), on trouvait déjà cet excellent remède dans les officines des romains et des grecs, à côté de la plupart des drogues d'origine méridionale. L'asperge entraînait même, alors, dans la composition de certains parfums.

En France, c'est chez les apothicaires d'Avignon, au XIV^e siècle, qu'on en trouve mention pour la première fois dans un inventaire de boutique (3).

« L'asperge accroît le sperme, apaise la colique,
Pour la dent ébranlée est un bon spécifique. »

En ces termes imagés, l'Ecole de Salerne (4), résume les propriétés de cette plante, propriétés qui sont bien souvent contradictoires, selon les auteurs.

Pline, comme les grecs, croyait la décoction de racines aphrodisiaque : les asperges, dit-il, « excitent les passions de l'amour » (5). Dioscoride, au contraire, accuse ce légume de rendre stériles les personnes qui en abusent.

Assaisonnée avec le cumin, l'asperge dissipe, selon Pline, « les gonflements de l'estomac et du colon » ; la racine cuite dans le vin, est un excellent médica-

(1) Manuscrit de J.-F. Dufour, 1765. p. 120 (Pharmacologie, cours de Médecine).

(2) Reuter de Rosemont. *Histoire de la Pharmacie*, Paris 1931, t. 1, p. 69.

(3) Reuter de Rosemont. *Histoire de la Pharmacie*, Paris 1931, t. 1, p. 69.

(4) Loc. cit. p. 57.

(5) Histoire Naturelle de Pline. Livre xx, Traduct. Poinssinet de Sivry. Paris 1774. t. 7, p. 253.

ment contre les douleurs rénales ; cette préparation appliquée apaise aussi les maux de dents. Le suc, extrait par décoction, serait un des meilleurs remèdes connus (avec celui du fenouil), contre la morsure des serpents.

D'après Dioscoride, la racine cuite avec des figes, et prise en breuvage, guérit la jaunisse ; la décoction de racines ou de graines dans l'eau ou le vin blanc, calme maux de rein et sciatique.

Broussais vante le sirop de pointes d'asperges comme un bon sédatif cardiaque.

Ces nombreuses vertus que rien de bien précis n'accrédite, sont à peu près tombées dans l'oubli. Les croyances populaires cependant s'attachent à considérer l'asperge comme un diurétique efficace ; c'est ce qui surnage de l'ancien fond de connaissances.

J. F. Dufour, Van Helmont, nient cette action ; qui plus est, Van Helmont reproche au végétal d'être inflammatoire.

Bouchardat (1) cependant s'insurge et accorde à l'extrait de griffes fraîches, d'être un diurétique non irritant, opinion que Cazin et Gendrin reprennent à leur compte (2).

ESSAIS PHARMACODYNAMIQUES

ACTION DIURÉTIQUE

Nous avons fait appel pour cette étude aux protocoles expérimentaux désignés sous le nom de méthode

(1) A. Bouchardat, *Eléments de Matière médicale*, Paris, 1839, p. 217.

(2) Cazin, *Traité des plantes médicinales indigènes*, Paris 1868, p. 107.

par injection unique et méthode par injections réfractées. Les animaux choisis ont été le chien et le lapin.

L'activité de préparations obtenues à partir des parties aériennes et souterraines de la plante, ont été successivement confrontées.

A. Extrait de la tige. L'administration de l'extrait par voie sous-cutanée démontre qu'une seule injection est suffisante pour déclencher une diurèse appréciable qui ne se manifeste le plus souvent que le deuxième jour suivant l'injection.

Voici le tableau qui résume les résultats obtenus chez le chien :

TABLEAU I.

CHIEN 6 kg. 300

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	150	40	6	8,6	1,3	1,2	0,18
2 ^{me} »	140	42	5,9	9	1,3	1,1	0,15
3 ^{me} «	200	29	5,8	9,5	1,8	1,05	0,20
Injection d'extrait de 0,20 p. k.							
4 ^{me} jour	200	34	6,8	9,3	1,9	1,7	0,34
5 ^{me} »	400	31	12,4	7,3	2,9	1,2	0,48
6 ^{me} »	350	32	11,2	8,1	2,8	1,3	0,45
7 ^{me} »	280	30	8,4	8,6	1,8	1,7	0,47
Moyen. des 3 prem. jours	163		5,9		1,5		0,17
Moyen. des 4 dern. jours.	307		9,7		2,3		0,43

Asperge. Parties aériennes. Injection unique : 0,20 extrait, soit 1 gr. de drogue p. k.

La polyurie, si elle est moins prononcée qu'en ce qui concerne l'artichaut ou l'Orthosiphon, n'en est pas moins manifeste. Le débit des chlorures, des phosphates et de l'urée paraît d'une manière constante suivre l'augmentation du volume de l'urine excrétée.

C'est ce que montre également l'administration de l'extrait par doses réfractées.

TABLEAU II.

CHIEN 6 kg. 800

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	160	48	7,7	14,3	2,3	1,8	0,29
2 ^{me} »	140	56	7,8	16	2,25	2,1	0,29
3 ^{me} »	100	59	5,9	18,5	1,85	2,6	0,26
1 ^{re} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
4 ^{me} jour	260	42	10,9	13,5	3,5	2,25	0,58
2 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
5 ^{me} jour	350	41	14,3	14	4,9	1,7	0,59
3 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
6 ^{me} jour	300	35	10,5	14	4,2	1,5	0,45
7 ^{me} jour	250	40	10	12,8	3,2	1,8	0,45
Moyenne des 3 premiers jours	133		7,1		2,1		0,28
Moyenne des 4 derniers jours	290		11,4		3,9		0,51

Asperges. Extrait tiges. Injection de 0,10 p. k. d'extrait correspondant à 0 gr. 50 p. k. de drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

Sur le lapin, l'activité de la drogue paraît encore mieux se manifester. Voici le tableau qui résume l'action de l'extrait des parties aériennes chez cet animal :

TABLEAU III.

LAPIN 2 kg. 100

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	20	38	0,76	16,1	0,32	1,4	0,03
2 ^{me} »	30	24	0,72	13,2	0,39	1,8	0,05
3 ^{me} »	35	27	0,95	9,5	0,33	1,3	0,04
1 ^{re} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
4 ^{me} jour	45	26	1,17	16	0,72	1,1	0,05
2 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
5 ^{me} jour	95	22	2,09	13,5	1,28	1,2	0,11
3 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
6 ^{me} jour	110	19	2,09	8,6	0,95	0,6	0,07
7 ^{me} »	60	31	1,86	11,7	0,70	0,9	0,05
Moyenne des 3 premiers jours	28		0,81		0,35		0,04
Moyenne des 4 derniers jours	78		1,80		0,66		0,07

Asperge. Extrait tiges. Injection : 0,10 p. k. d'extrait correspondant à 0,50 de drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

Le volume des urines est en moyenne plus qu'doublé. Le débit uréique l'est également. Les chlorures paraissent suivre la même voie. Les phosphates par contre paraissent peu touchés.

Les doses de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 p. K., sont celles qui influencent le plus heureusement la diurèse. C'est ce pourquoi nous avons donné les résultats d'expériences effectuées avec de telles doses. En effet, si l'on utilise l'extrait aux doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 p. K. la polyurie n'est pas sensiblement influencée et le débit de l'urée des chlorures et des phosphates n'est pas augmenté.

L'emploi de doses fortes, qui à priori devrait donner de bons résultats, est à éviter. A la dose de 0 gr. 20 p. K., on observe souvent une diminution du volume des urines excrétées ; les résultats acquis sont discordants. Enfin à doses très fortes : 0 gr. 50 à 1 gr. p. K., c'est le plus généralement une oligurie marquée, voire une anurie qui s'installe au lieu de la polyurie attendue, en même temps que se manifestent des troubles toxiques.

Avec les préparations de racines nous avons remarqué les mêmes faits.

L'emploi d'une pareille drogue n'est donc pas sans danger, à l'encontre de ce qui a été observé pour *Orthosiphon stamineus*.

B. *Extrait des racines*. Les résultats que traduisent l'administration soit au chien soit au lapin, par doses uniques ou réfractées, sont parallèles à ceux obtenus avec l'extrait de tiges.

Voici d'abord un tableau qui résume l'action de la méthode par injection unique chez le chien.

TABLEAU IV.

CHIEN 7 kg.

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	170	33	0,6	9,8	1,7	1,7	0,29
2 ^{me} »	220	32	7	10,2	2,1	1,6	0,33
3 ^{me} »	180	34	6,1	9,9	1,8	1,7	0,31
Injection d'extrait : 0 gr. 20 p. k.							
4 ^{me} jour	200	30	6	10	2	1,9	0,38
5 ^{me} jour	350	36	12,6	12,6	4,4	1,2	0,42
6 ^{me} jour	320	32	10,2	10,2	3,3	1,3	0,41
7 ^{me} jour	230	33	7,6	9,8	2,2	1,5	0,35
Moyenne des 3 premiers jours	190		6,2		1,9		0,31
Moyenne des 4 derniers jours	275		9,1		3		0,39

Asperge. Parties souterraines. Injection unique : 0,20 extrait, soit : 1 gr. de drogue p. k. Démonstre action inférieure des racines à celle des feuilles.

Voici maintenant, chez le même animal, le résultat
de la méthode par injections réfractées :

TABLEAU V.

CHIEN 9 kg.

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	230	38	8,7	9,4	2,15	1,70	0,39
2 ^{me} jour	160	54	8,6	11,2	1,8	2,85	0,45
3 ^{me} jour	300	32	9,6	8,9	2,65	1,55	0,47
1 ^{re} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
4 ^{me} jour	300	37	11,1	9	2,7	2,1	0,63
2 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
5 ^{me} jour	400	41	16,4	13,2	5,3	2,25	0,90
3 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
6 ^{me} jour	350	32	11,4	12	4,2	2,1	0,73
7 ^{me} jour	280	34	9,5	8,8	2,5	1,9	0,53
Moyenne des 3 premiers jours	230		8,9		2,2		0,44
Moyenne des 4 derniers jours	332		12,1		3,7		0,70

Asperge, Extrait racines. Injection de 0,10 p. k. d'extrait correspondant à 0 gr. 50 p. k. de drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

Chez le lapin, la méthode par injections réfractées
donne les résultats suivants :

TABLEAU VI.
LAPIN 2 kg. 700

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		par		par		par	
		0/00	24 h.	0/00	24 h.	0/00	24 h.
1 ^{er} jour	45	21	0,95	10,2	0,46	1,4	0,06
2 ^{me} »	35	32	1,12	12,3	0,42	1,7	0,059
3 ^{me} »	50	23	1,15	11,4	0,57	1,2	0,06
1 ^{re} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
4 ^{me} jour	40	28	1,12	11,8	0,47	1,8	0,07
2 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
5 ^{me} jour	120	17	2,05	7,5	0,90	0,8	0,095
3 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.							
6 ^{me} jour	135	15	1,92	6,8	0,92	1,1	0,15
7 ^{me} jour	80	19	1,52	9,7	0,78	1,3	0,10
Moyenne des 3 premiers jours	43		1,07		0,48		0,06
Moyenne des 4 derniers jours	94		1,65		0,77		0,10

Asperge. Extrait racines. Injection : 0,10 p. k. d'extrait correspondant à 0,50 de drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

Il semble que les racines sont moins actives que les tiges : la polyurie dans ce cas est moins nette ; le débit des substances excrétées paraît de même moins modifié.

Dans l'ensemble cependant, ces résultats traduisent une action diurétique appréciable.

Action chlorétique.

L'action sur la diurèse s'exerce pour l'asperge d'une manière analogue à celle produite par l'Orthosiphon. Elle porte en effet sur les mêmes éléments dont elle influence l'excrétion d'une façon parallèle. Il était intéressant de savoir si l'asperge, comme l'Orthosiphon, influençait la cholérèse, car dans le cas d'une réponse affirmative, cette plante pourrait rentrer dans le cadre des diurétiques hépatorénaux.

Pour étudier l'action sur la cholérèse de l'asperge, nous avons fait appel à la technique classique décrite par Chabrol (1).

Technique. — L'animal auquel nous nous sommes adressé est le chien. L'animal est soumis avant l'expérience à un jeûne de 24 heures. Après l'avoir chloralosé, on lie le canal cystique et l'on pratique une fistule cholédocienne. De manière à éviter les causes d'erreurs pouvant être imputées à l'action cholérétique du chloralose, action mise en évidence par Chabrol et Maximin (2), on ne mesure le volume de la bile écoulée que deux heures après que l'animal est endormi. Cette mesure est faite de demi-heure en demi-heure soit avant soit après l'injection de la drogue. Celle-ci est administrée à l'animal par voie intraveineuse.

Nous avons en premier lieu expérimenté l'extrait de tige nous ayant servi dans nos expériences de diurèse.

(1) Chabrol : *Nutrition*, 1932, t. 2, p. 485.

(2) Maximin : *Thèse Doc. Méd.*, Paris, 1929.

TABLEAU I.

EXTRAIT DE TIGE 0,02 P. K.

Bile en cc. excrétée par demi-heure

	Av. l'inject.		Apr. l'inject.	
Chien 7 kg. 5	1,9	2,1	2,4	2,2
Chien 5 kg.	1,6	1,5	1,9	2,1

TABLEAU II.

EXTRAIT DE TIGE 0,05 P. K.

Bile en cc. excrétée par demi-heure

	Av. l'inject.		Apr. l'inject.	
Chien 6 kg. 5	2,4	2,1	2,8	2,6

Nous nous sommes ensuite adressé à l'extrait de racines nous ayant également servi lors de nos expériences sur la diurèse.

TABLEAU III.

EXTRAIT DE RACINE 0,05 P. K.

Bile en cc. excrétée par demi-heure

	Av. l'inject.		Apr. l'inject.	
Chien 7 kg. 2	2,2	2,3	3,1	2,4
Chien 5 kg. 6	2,1	1,8	2,5	2,3

Les résultats font ressortir que les préparations utilisées n'excitent que peu la cholèrèse. En aucun cas, en effet, le volume de la sécrétion biliaire n'a été doublé. Donc, à l'encontre de l'action diurétique, qui est appréciable, l'action cholérétique des préparations d'asperge paraît être de faible intensité, mais existe cependant.

CONSIDERATIONS D'ORDRE CHIMIQUE

Quoique l'étude de l'Orthosiphon, nous ait déjà prouvé qu'il ne fallait pas attendre d'un seul principe l'activité diurétique d'une drogue, il ne paraît au prime abord pas inutile de rechercher le ou les principes particuliers responsables de cette action.

Les traités de Matière Médicale et les ouvrages de

Phytothérapie ne donnent que des renseignements assez imprécis sur la constitution de l'asperge. Le traité de Planchon (1), par exemple, consacre une ligne à l'analyse de cette drogue ; on y trouve, dit-il, une résine, un sucre, de la mannite, de l'asparagine et un glucoside : le coniféroside dont nous n'avons pu retrouver la présence dans l'asperge (2).

D'autres auteurs insistent sur la présence de sels de potassium, notamment d'acétate, de nitrate et de phosphate (3).

Enfin, des turions de l'asperge, on a extrait (4) un principe volatil dont l'absorption par les voies digestives reproduit dans l'urine la fétidité si caractéristique constatée après l'ingestion de ce légume.

Essence, résine, tanin, stérol, choline et esters, sels minéraux parmi lesquels prédomine le nitrate de potassium, peuvent être isolés tant dans les parties souterraines qu'aériennes de la plante. Certains principes : un saponoside et l'asparagine sont localisés dans la racine. Il semble qu'il faille dès l'abord éliminer ces derniers en tant que générateurs de toute action diurétique du moment que les parties aériennes qui en sont dépourvues, présentent au maximum cette action.

Le nitrate de potasse paraît devoir retenir l'attention ; il se peut qu'il contribue en effet à l'activité du végétal tout comme l'essence, du reste, qui à cause de l'irritation qu'elle provoque paraît devoir entrer en lice.

Cependant, il semble qu'il faille accorder un crédit

(1) L. Planchon, P. Bretin et P. Manceau : *Précis de Mat. Méd.*, Paris, 1936, t. 1, p. 208.

(2) J. Balansard et M. Raybaud : *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 954.

(3) Pic et Bonnamour : *Phytothérapie*, Paris, 1933, p. 84.

(4) H. Leclerc : *Les légumes de France*, Paris, 1927, p. 81.

particulier à une fraction soluble dans l'éther et les solutions de carbonate de soude à 2 %, riche en résine et essence résinifiée, comme en témoigne le tableau suivant :

TABLEAU VII

CHIEN 5 kg. 200

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	150	29	4,35	12,1	1,82	1,7	0,26
2 ^{me} »	120	35	4,2	13	1,56	2,1	0,25
3 ^{me} »	105	49	4,1	17	1,75	2,15	0,22
1 ^{re} injection.							
4 ^{me} jour	75	56	4,2	6,6	0,50	3,5	0,25
2 ^{me} injection.							
5 ^{me} jour	450	22	9,9	5,8	2,65	1,2	0,55
3 ^{me} injection.							
6 ^{me} jour	250	52	13	7,95	2	3,8	0,95
7 ^{me} jour	210	41	8,6	7,12	1,51	1,8	0,38
Moyenne des 3 premiers jours	125		4,22		1,71		0,24
Moyenne des 4 derniers jours	246		8,92		1,67		0,53

Asperge. Fraction soluble dans Co³. Na². Injections de 0 gr. 02 p. k., les 3^e, 4^e, 5^e jours.

CONCLUSION

Les résultats que nous venons d'exposer témoignent en faveur de l'activité de l'asperge et rejoignent donc l'opinion de Bouchardat et Cazin sur ce végétal.

Empressons-nous d'indiquer que ceci n'est exact qu'à la condition de manier avec prudence les préparations d'asperge ; que ce soit l'extrait ou la fraction soluble dans le carbonate de soude, l'administration de fortes doses provoque des troubles urinaires qui se marquent par l'oligurie et l'anurie qui, à ces doses, remplacent la polyurie attendue. C'est sans doute une série d'observations faites dans de telles conditions qui avait permis à J.-F. Dufour et Van Helmont de nier toute action à ce végétal.

LE PETIT HOUX

Ruscus Aculeatus, L.

Le petit houx ou fragon est un sous-abrisseau d'allure modeste qui doit sa réputation à son rhizome prôné souvent comme diurétique.

Sur ce rhizome, d'où partent des racines ondulées et blanchâtres, se dresse une tige aérienne verte, striée, très rameuse, portant feuilles écailleuses et cladodes épineux. Les fleurs dioïques sont peu apparentes ; par contre le fruit, belle baie rouge, attire les regards.

Dans cet ensemble, le rhizome domine ; la pharmacopée française (1) en donne la description suivante : « Le rhizome de petit houx est blanchâtre, épais de 7 à 8 millimètres, long, noueux, articulé et marqué

(1) Codex Gallicus. Edit. 1937, t. 2, p. 642.

d'anneaux frangés très rapprochés. Il porte du côté supérieur des cicatrices arrondies provenant de la section des tiges aériennes et sur les faces inférieures et latérales, des racines adventives ligneuses de 2 à 3 millimètres d'épaisseur. Il offre une odeur légèrement thérébentinée, une saveur d'abord douce, puis âcre. »

Quoique le rhizome soit à l'heure présente la seule partie utilisée, ce n'est pas lui qui, tout d'abord fixa l'attention des hommes de l'Art. Dans ses commentaires de Dioscoride, Matthiöle (1) prête à cet auteur une opinion laudative sur l'emploi des parties aériennes de la plante et des baies contre l'oligurie. Lui-même signale que « les jettons du Rusc sont propres à faire uriner et désopiler ».

A la suite, Pitton de Tournefort (2) nous enseigne que « la racine de cette plante est une des cinq racines apéritives ordinaires propres pour emporter les obstructions des viscères et pour faire passer les urines ».

Cazin (3), fort laconiquement, le mentionne comme diurétique. Leclerc (4), par contre, nous rapporte les dires assez excessifs de Lazare Rivière et Barthélemy Chabrol, qui ne tarissent pas d'éloges sur le fragon.

Si nous consultons les traités actuels de pharmacologie, nous ne retrouvons pas trace d'un pareil enthousiasme. Dans les écrits de Zunz (5) et de Richaud

(1) Loc. cit.

(2) Pitton de Tournefort : *Histoire des Plantes*, Paris, 1698, p. 528.

(3) Loc. cit.

(4) H. Leclerc : *Précis de Phytothérapie*, Paris, 1935 (3^e édit.), p. 42.

(5) Zunz : *Éléments de pharmacodyn. spéc.*, Paris, 1932, t. 1, p. 505.

et Hazard (1), la drogue est tout juste mentionnée. Quant aux traités de Matière Médicale de Blondel (2), Hérail (3), Reutter (4), Planchon (5), ils ne conservent au petit houx qu'une place de comparse dans l'importante famille des Liliacées.

Quoique certains thérapeutes et plus encore la médecine populaire se soient souvent intéressés à cette plante, les travaux pharmacologiques à son sujet sont récents (6).

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

A l'étude des drogues fournies par le petit houx, nous avons appliqué la méthode par injections réfractées déjà utilisée pour l'asperge. Les résultats obtenus montrent que l'activité diurétique ne peut être niée, qu'il s'agisse des parties aériennes ou souterraines de la plante.

La méthode appliquée sur le chien a donné les résultats suivants avec les parties aériennes.

(1) A. Richaud et R. Hazard : *Précis de Thérap. et de Pharm.*, Paris, 1935 (7^e édit.), p. 131 et 791.

(2) R. Blondel : *Manuel de Mat. Méd.*, Paris, 1887, p. 858.

(3) J. Hérail : *Traité de Mat. Méd.*, Paris, 1927, p. 343.

(4) L. Reuter : *Traité de Mat. Méd.*, Paris, 1923, p. 97.

(5) Loc. cit.

(6) J. Balansard et J. Delphaut : *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 308.

TABLEAU I

CHIEN 5 kg.

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	180	32	5,76	6,2	1,11	1,7	0,31
2 ^{me} »	230	24	5,52	5,7	1,31	1,4	0,32
3 ^{me} »	200	28	5,6	7,1	1,42	1,2	0,24
1 ^{re} injection.							
4 ^{me} jour	250	26	6,5	6,4	1,6	1,65	0,41
2 ^{me} injection.							
5 ^{me} jour	410	19	7,8	4,8	1,97	1,10	0,45
6 ^{me} jour	365	24	8,75	5,15	1,88	0,95	0,35
7 ^{me} »	280	27	7,56	6,3	1,76	1,3	0,36
Moyenne des 3 premiers jours							
	203		5,63		1,28		0,29
Moyenne des 4 derniers jours							
	326		7,65		1,81		0,39

Petit houx. Extrait tiges. Injection de 0 gr. 10 d'extrait p. k. correspondant à 1 gr. drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

L'examen des résultats exprimés par le tableau ci-dessus, montre que la polyurie, pour n'être pas excessive, est cependant marquée, entre autres les 5^e et 6^e jours. De même si l'on ne peut parler de décharges de l'urée, des chlorures ou des phosphates, il semble que l'élimination de ces substances suive la courbe de la polyurie et sont ainsi excrétées en plus grande quantité durant les mêmes jours.

L'examen des moyennes indique ce que bien d'autres expériences nous ont démontré : que l'action de la drogue se déploie dans des limites modestes.

En ce qui concerne le rhizomē, les constatations ne changent guère ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

TABLEAU II

CHIEN 6 kg.

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	200	34	7,8	11,7	2,34	1,6	0,32
2 ^{me} »	280	22	6,16	13,2	3,69	1,8	0,50
3 ^{me} »	190	36	6,84	14,3	2,72	2,3	0,44
1 ^{re} injection.							
4 ^{me} jour	225	28	6,3	12,9	2,80	3,1	0,69
2 ^{me} injection.							
5 ^{me} jour	450	27	12,15	7,8	3,51	1,35	0,61
3 ^{me} injection.							
6 ^{me} jour	650	22	14,3	6,35	4,12	1,1	0,72
7 ^{me} »	245	30	7,35	10,4	2,55	1,9	0,46
Moyenne des 3 premiers jours	223		6,93		1,9		0,42
Moyenne des 4 derniers jours	392		10,02		3,24		0,62

Petit houx. Extrait rhizomes. Injection 0 gr. 10 d'extrait p. k. correspondant à 1 gr. de drogue, les 3^e, 4^e, 5^e jours.

L'examen de ce tableau permet au prime abord de penser que c'est surtout sur l'excrétion de l'urée que l'extrait paraît posséder la plus grande influence : le débit uréique est parfois plus que double le 6^e jour. Nous avons constaté au cours de nombreuses expériences que le phénomène, s'il n'était constamment aussi précis, était toujours sensible.

Dans le cas du petit houx, comme dans celui de l'asperge, la diurèse provoquée paraît être le fait non d'un seul principe, mais d'un ensemble de corps actifs.

NOTIONS SUR LA CONSTITUTION CHIMIQUE

Les constituants chimiques signalés par les traités classiques sont : une essence, une résine et des sels de potasse et de chaux.

Nos investigations personnelles (1) nous ont conduit à mettre en évidence et à isoler des hydrates de carbone (saccharose, glucose, rhamnose), de la choline sous forme de base ou estérifiée, enfin un saponoside existant seulement dans le rhizome. Enfin, de la fraction soluble dans l'éther, riche en phytostérol, phénols, essence, nous avons retiré par passage dans des solutions de carbonate de soude à 2 %, une masse visqueuse, âcre et très légèrement caustique. Cette dernière partie qui renferme probablement, outre certains acides de la plante, une forte proportion d'essence résinifiée, s'est montrée active sur la diurèse ainsi qu'en témoigne le tableau ci-dessous :

(1) J. Balansard et J. Delphaut : *Bull. Pharm. du Sud-Est*, 1939, n° 3, p. 88.

TABLEAU III

CHIEN 5 kg. 500

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	250	18	3	4,5	1,1	1,8	0,45
2 ^{me} »	300	14	4,2	3,2	0,96	1,2	0,36
3 ^{me} »	220	23	5,06	7,8	1,72	1,6	0,35
1 ^{re} injection.							
4 ^{me} jour	350	16	5,6	10,4	3,8	1,7	0,60
2 ^{me} injection.							
5 ^{me} jour	600	24	14,4	8,2	5	1,05	0,65
3 ^{me} injection.							
6 ^{me} jour	500	19	9,5	4,8	2,4	1,45	0,72
7 ^{me} »	380	29	11,02	5,3	2,01	1,15	0,44
Moyenne des 3 premiers jours	257		4,07		1,26		3,87
Moyenne des 4 derniers jours	457		10,17		3,32		6,02

Petit houx. Fraction soluble Co³ Na². Injection : 0,03 p. k., les 3^e, 4^e et 5^e jours.

Si l'on compare les résultats obtenus d'une part avec les préparations galéniques, de l'autre avec cet extractif, on remarque qu'il représente certainement un des facteurs les plus actifs de la diurèse. Certes, fort souvent la polyurie est moins accentuée avec l'extractif seul, mais toujours le débit uréique est notablement augmenté.

Nous avons plus haut mentionné la causticité, légère il est vrai, de cette fraction. C'est fort vraisemblablement à cette propriété qu'est due l'intolérance que manifestent les animaux à l'emploi de trop fortes doses de petit houx ou de son extractif. Ce dernier, à la dose de 0,10 p. k., provoque des phénomènes d'intoxication très nette dont le symptôme le plus patent réside en une oligurie marquée.

Employé convenablement, le petit houx n'en demeure pas moins un diurétique de valeur qui gagnerait à occuper une place moins modeste dans la pharmacopée.

LES SALSEPAREILLES

Le nombre des espèces et variétés appartenant au genre *Smilax*, connues sous le nom de « salsepareilles », est véritablement impressionnant.

D'origine américaine ou européenne, elles semblent posséder toutes des vertus sinon similaires du moins voisines.

La pharmacopée française (1) retient comme espèce officinale la salsepareille du Mexique ou de la Vera-Cruz : *Smilax medica*, Schlecht. et Cham. Elle donne de la drogue la description suivante : « Les racines de cette salsepareille sont très longues, généralement attachées à des tronçons de souches et portant pour la plupart des radicelles grêles. Leur surface est mar-

(1) Codex Gallicus. Edit. de 1937, t. 2, p. 814.

quée de sillons profonds, d'une teinte grise ou rougeâtre. Inodore, saveur mucilagineuse, un peu âcre et amère. »

La « salsepareille de Provence » : *Smilax aspera*, aux nombreuses variétés représente un excellent matériel d'étude car on peut se la procurer facilement à l'état frais.

Quoique connue depuis un nombre respectable de siècles (1), il faut en arriver à Matthiöle (2) pour voir pröner ses vertus antisyphilitiques, antivénéneuses et dépuratives. Cette opinion a fait foi durant de longues années et a été reprise avec plus ou moins de scepticisme par les auteurs qui ont étudié le sujet. Avec vraisemblance, on pouvait penser que les vertus dépuratives de la drogue étaient le fait d'une action diurétique particulière. Les recherches récentes (3) effectuées sur ce sujet ont montré qu'en effet la salsepareille äpre n'était pas sans action.

Les extraits préparés avec les parties aériennes ou souterraines de la plante produisent des manifestations comparables. Injectés à dose unique, ils ne produisent qu'un effet médiocre. Par contre les doses réfractées déclanchent une diurèse qui, sans être considérable, est notable tout de même : c'est ainsi que l'hydrurie est augmentée de 30 à 40 % environ, le débit des chlorures de 30 % et celui des phosphates de 25 %.

(1) Pline : *Histoire Nat.* Traduct. de Poinçinet de Sivry. 1774, p. 549 (du tome V, livre XVI, chapitre 35).

(2) Matthiöle : Loc. cit., p. 636.

(3) J. Balansard et M. Raybaut : *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 305.

M. Raybaut : *Thèse Doc. Pharm.*, Marseille, 1938.

Le débit uréique est plus nettement augmenté : 50 à 60 % en moyenne.

Les tableaux ci-après résument assez bien l'activité des drogues employées.

LAPIN 11 - 2 kg. 600

3 injections : extrait racines : 0 gr. 10 p. k.

		Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes			Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
			0/00	par 24 h.		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er}	jour	30	21	0,63	15	0,45	1,8	0,054	
2 ^{me}	»	20	30	0,6	16,8	0,33	2,2	0,044	
3 ^{me}	»	35	22	0,77	12,8	0,45	1,7	0,06	
1 ^{re} injection d'extrait : 0,10 p. k.									
4 ^e	jour	60	20	1,2	16,2	0,97	1,6	0,096	
2 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.									
5 ^{me}	jour	100	23	2,3	10,8	10,8	1,9	0,19	
3 ^{me} injection d'extrait : 0,10 p. k.									
6 ^{me}	jour	70	28	1,96	12,9	0,9	2	0,14	
7 ^{me}	»	40	23	0,92	12	0,48	1,6	0,064	
Moyenne des 3 premiers jours									
		28		0,66		0,41		0,052	
Moyenne des 4 derniers jours									
		67		1,6		0,86		0,122	

LAPIN 18 - 2 kg. 600

3 injections : extrait des parties aériennes : 0 gr. 05 p. k.

	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
1 ^{er} jour	45	18	0,80	10	0,45	1,3	0,058
2 ^{me} »	30	23	0,7	11,1	0,33	1,7	0,051
3 ^{me} »	50	19	0,95	10,5	0,52	1,3	0,065
1 ^{re} injection d'extrait : 0,05 p. k.							
4 ^{me} jour	65	18	1,17	11	0,70	1	0,065
2 ^{me} injection d'extrait : 0,05 p. k.							
5 ^{me} jour	48	17	0,8	10,2	0,48	1,5	0,072
3 ^e injection d'extrait : 0,05 p. k.							
6 ^{me} jour	55	17	0,95	9	0,50	1,6	0,088
7 ^{me} »	55	18	1	9,5	0,52	1,5	0,082
Moyenne des 3 premiers jours	41		0,81		0,43		0,058
Moyenne des 4 derniers jours	56		0,98		0,55		0,077

ACTION CHOLERETIQUE

La technique utilisée fut la même que celle employée pour l'asperge. Elle a conduit aux résultats suivants :

EXTRAIT DE RACINES DE SMILAX ASPERA,

0,05 par kilog.

Bile en cc., excrétée par demi-heure

	Av. l'inject.	Apr. l'inject.		
Chien 4 kg. 3	1,7	1,4	2,6	2,4
Chien 6 kg. 1	2,2	2,1	2,8	3,7

Ces résultats montrent que la drogue n'excite que peu la cholérèse.

COMPOSITION CHIMIQUE

L'analyse chimique effectuée sur la salsepareille de Provence a montré la similitude de composition existant entre cette espèce et la sorte officinale.

On y trouve des amines : choline et ses esters ; des glucides ; un tanin gallique ; des substances phénoliques libres ; des sels parmi lesquels prédomine le nitrate de potasse ; une essence ; une saponine identifiée à la parilline de Van der Haar et qui n'existe que dans les racines de la plante ; enfin une fraction à caractère acide.

Les fractions responsables de la diurèse paraissent être le nitrate de potasse et la fraction acide dont l'action s'exerce surtout sur le débit de l'urée.

Tout comme nous l'avons mentionné pour l'asperge, il est à remarquer que l'emploi de la drogue fraîche à de trop fortes doses peut n'être pas sans danger. La drogue sèche, qu'il s'agisse des parties aériennes ou

souterraines est infiniment moins toxique, mais partant moins active. Ce fait paraît dû à ce que dans ce cas, l'essence a été en majeure partie résinifiée.

Cette action diurétique combinée à une action cholérétique, faible il est vrai, justifie l'opinion des anciens auteurs qui faisaient des salsepareilles des dépuratifs ; cette épuration urinaire s'exerçant surtout sur l'urée retentit sur l'urée sanguine, ainsi que Rittman et Schneider (1) l'ont montré. D'après ces auteurs, l'extrait de salsepareille exerce une heureuse influence dans les néphrites azotémiques en ramenant le taux de l'urée sanguine à la normale au bout de trois à cinq semaines de traitement.

CONCLUSION

L'action manifestée par les trois drogues précitées s'exerce dans le même sens que celle manifestée par l'Orthosiphon stamineus.

En effet, elles provoquent, tout comme cette dernière espèce, une certaine polyurie, et augmentent l'excrétion de l'urée surtout et en moindre proportion celle des chlorures et des phosphates. Elles paraissent cependant, il faut l'avouer, inférieures à l'Orthosiphon. En effet, en premier lieu, leur activité diurétique est moins marquée et en deuxième lieu leur emploi demande une certaine prudence car elles manifestent une action irritante sur l'épithélium rénal. Il est vrai que lorsque ces drogues sont utilisées à l'état sec, cette dernière action n'est pas à redouter.

(1) R. Rittmann et F. Schneider. *Klin. Woch.*, 1930, t. 8, p. 401.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- J. BALANSARD et J. DELPHAUT. — *Bull. Pharm. du Sud-Est*, 1939, n° 3, p. 88.
- J. BALANSARD et J. DELPHAUT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 121, p. 308.
- J. BALANSARD et M. RAYBAUT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 954.
- J. BALANSARD et M. RAYBAUT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 305.
- J. BALANSARD et M. RAYBAUT. — *Bull. Doct. en Pharm.*, janvier 1939, n° 3, p. 88.
- R. BLONDEL. — *Manuel de Matière Médicale*, Paris 1887, p. 858.
- A. BOUCHARDAT. — *Eléments de Matière Médicale*, Paris, 1839, p. 217.
- CAZIN. — *Traité des plantes médicinales indigènes*, Paris, 1868, p. 107.
- CHABROL. — *Nutrition*, 1932, t. 2, p. 485.
- Codex Gallicus*, Edit. 1937.
- J.-L. DUFOUR. — *Manuscrit du Cours de Méd.*, 1765, p. 120.

- Ecole de Salerne*, traduction en vers français par Meaux de Saint-Marc, Paris (Baillière édit.), p. 477.
- J. HÉRAIL. — *Traité de Matière Médicale*, Paris, 1927, p. 343.
- H. LECLERC. — *Les légumes de France*, Paris (Masson édit.), 1927, p. 76.
- H. LECLERC. — *Précis de Phytothérapie*, Paris, 1935, p. 42.
- MATTHIOLE. — *Commentaires sur les six livres de Dioscoride*, Lyon, 1572, chap. CXVIII, p. 299.
- MAXIMIN. . . *Thèse Doc. Méd.*, Paris, 1929.
- F. MERCIER et J. BALANSARD. — *Les bases pharmacodynamiques de l'emploi de quelques diurétiques d'origine végétale*. Congrès de la diurèse, Vittel, mai 1939.
- PIC et BONNAMOUR. — *Phytothérapie*, Paris, 1933, p. 84.
- PITTON DE TOURNEFORT. — *Histoire des plantes*, Paris, 1698, p. 528.
- L. PLANCHON, P. BRETIN et P. MANCEAU. — *Précis de Matière Médicale*, 1936, p. 208.
- PLINE. — *Histoire naturelle*, traduction Poinsinet de Sivry, Paris, 1774, livre XX, t. 7, p. 253.
- M. RAYBAUT. — *Thèse Doc. Pharm.*, Marseille, 1938.
- REUTER DE ROSEMONT. — *Histoire de la Pharmacie*, Paris, 1931, t. I, p. 69.
- L. REUTTER. — *Traité de Mat. Méd.*, Paris, 1923, p. 97.
- A. RICHAUD et R. HAZARD. — *Précis de Thérap. et de Pharm.*, Paris, 1935 (7^e édit.), p. 131 et 791.
- R. RITTMANN et F. SCHNEIDER. — *Klin. Woch.*, 1930, t. 8, p. 401.
- WEHMER. — *Die Pflanzenstoffe*, t. I, p. 158.
- E. ZUNZ. — *Eléments de Pharmacod. spéc.*, Paris 1932, t. I, p. 505.

L'ARTICHAUT

Cynara Scolymus L.

Les nombreuses études qui, ces dernières années, ont fixé les vertus de l'artichaut comme cholérétique et diurétique, permettent de faire entrer cette plante dans le cadre des diurétiques hépato-rénaux.

Nous n'avons pas la prétention de présenter ici une monographie complète de cet estimable végétal. Nous nous bornerons simplement à emprunter à d'autres et à rappeler ainsi les caractères qui permettent de rapprocher l'artichaut des drogues étudiées précédemment.

HISTORIQUE ET GENERALITES

L'artichaut cultivé (1), *Cynara scolymus L.*, est une plante à racine pivotante ; sa tige de un mètre à un

(1) L. Beille. *Précis de Botanique Pharmaceutique*. 2^e édit., t. 2, 2^e partie, p. 1665, Paris 1935.

mètre vingt de haut est pubescente ; sa feuille non épineuse est divisée, les bractées de l'involucre sont échancrées au sommet. Telle est la physionomie de la plante. La partie consommée est représentée par le réceptacle de la fleur et par les portions du réceptacle qu'on enlève avec les écailles, qui forment le calice.

Cette espèce cultivée et le cardon sauvage reconnaissent une même origine : *Cynara Cardunculus*, comme Doodens, botaniste du XVI^e siècle, l'avait déjà entrevu. Quand apparut l'espèce cultivée ? Si le cardon fut connu des Anciens comme un légume de luxe, aux dires de Pline, l'artichaut n'est apparu que beaucoup plus tard. Tout porte à croire qu'on le doit aux horticulteurs italiens. La première mention de cette plante est due à Targioni-Tozzetti, dans son ouvrage *Cenni Storici* (1). Cet auteur mentionne qu'un nommé Filippo Strozzi en aurait introduit à Florence en 1466 quelques pieds venant de Naples.

Quoiqu'il en soit, cet agréable légume devait connaître dès le début une grande vogue qui l'amena sur la table royale de Catherine de Médicis.

Si la cuisine retient le capitule, l'officine choisit la tige et les feuilles. Déjà Dioscoride signalait que la racine « cuite en vin et prise en breuvage faisait rendre une grande quantité d'urine. » Matthioli (2), donnait les mêmes vertus à l'artichaut domestique et à l'artichaut épineux : « la décoction de racine bue, dit-il entr'autre, guérit les hydropics et ceux qui ont la jaunisse ». C'est là également l'opinion de Gaspard Bauhin et de Cazin (3) qui cependant n'insistent pas

(1) D. Bois. *Les plantes alimentaires chez les peuples et à travers les âges*. Paris 1927, t. 1, p. 279.

(2) Matthioli. *Comment. sur Dioscoride*. Trad. J. des Moulins. Lyon, 1572, p. 308.

(3) Cazin. *Traité pratique et raisonné des plantes médicinales et indigènes*. Paris, 1868, p. 95.

autre mesure sur les vertus de la plante tombée en désuétude.

Avec les études récentes de Brel (1), et de Leclerc (2), l'artichaut a connu un renouveau et il a repris droit de cité dans certains traités classiques. « La principale propriété de l'artichaut, dit l'un d'entre eux (3), est d'exciter la sécrétion biliaire ; une injection intraveineuse d'un extrait de la plante peut quadrupler la sécrétion biliaire au bout de deux à trois heures ».

Il nous apparaît que l'action diurétique de l'artichaut, pour le moins aussi importante que celle qu'il possède sur la sécrétion biliaire mériterait d'être soulignée.

ETUDES RECENTES

Dans sa remarquable monographie sur l'artichaut, Brel nous signale d'abord comment l'emploi de cette plante lui a été suggéré (4) par un vieux pharmacien du Midi, pour combattre la jaunisse. Ses nombreuses observations lui démontrèrent que l'extrait hydroalcoolique réussit bien dans le cas où l'insuffisance hépatique se traduit par de l'oligurie et de la constipation, la fonction anti-toxique du foie étant impressionnée et la sécrétion biliaire augmentée.

(1) J. Brel. *Bull. Soc. Thérap.* 1929 10^e série, t. 34, p. 149.

(2) H. Leclerc. *La Presse Médicale*, 1928, t. 36, p. 1540. *Les Légumes de France*. 2^e édit., p. 79.

(3) L. Planchon, P. Bretin, P. Manceau. *Précis de Mat. Méd.* Paris, 1937. 4^e édit., t. 2, p. 1514.

(4) J. Brel. La feuille d'artichaut. Son emploi dans les affections du foie. *Loc. cit.*

Depuis les observations de Brel, de nombreuses études tant expérimentales que cliniques se succèdent.

En 1933, Chabrol, Charonnat, Maximin et Cottet apportent d'intéressantes remarques sur l'action de l'artichaut (1). « L'extrait soluble de feuilles d'artichaut, disent ces auteurs, joint des propriétés diurétiques légères à ses propriétés cholérétiques constantes. Le débit du chlore biliaire est nettement accru au cours de la cholérèse du *Cynara* ; l'artichaut se comporte à ce point de vue comme un atophan végétal ; l'élimination du chlore urinaire est moins élevée que celle du chlore biliaire. Si l'on met en regard de ces constatations les échecs que nous donnent les diurétiques éprouvés toutes les fois qu'on essaie d'amplifier par eux le volume hydrique de la bile, on est conduit à développer cette conclusion d'ensemble : urée, glucose, la plupart des sels minéraux par voie veineuses, sont diurétiques à forte concentration, mais non cholérétiques ; inversement la plupart des agents de la cholérèse n'augmentent pas la sécrétion urinaire. La double propriété que nous envisageons ici est le privilège d'un certain nombre de substances parmi lesquelles on peut détacher : le salicylate, le benzoate de soude, l'atophan en solution bicarbonatée ; à ces corps se rattache le *Cynara* qui renferme lui aussi des principes aromatiques ».

La thèse de E. Monville (2), parue en 1933, consacrée à l'étude de *Cynara scolymus* en thérapeutique apporte également une contribution considérable à cette question. Mais ce sont surtout les travaux entrepris depuis 1933 par Tixier et ses collaborateurs qui sont à rete-

(1) E. Chabrol, R. Charonnat, M. Maximin et J. Collet. Les agents éprouvés de la cholérèse sont-ils diurétiques? *C. R. Soc. Biol.* 1933, t. 114, p. 580.

(2) E. Monville. *Thèse Doc. Méd.*, Paris, 1933.

nir. Parmi les nombreuses observations mentionnées par ces auteurs, retenons la suivante :

L'administration d'un extrait de feuilles d'artichaut à la dose de 0,75 à 1 gr. 50 par jour a permis d'obtenir « d'excellents résultats dans le cas où une déficience hépatique venait justifier l'emploi de cette plante. Nous avons été frappé de l'heureuse influence sur la composition du plasma. Régulièrement le taux de la cholestérine sanguine a été abaissé, très souvent le taux de l'urée lui-même a été heureusement influencé » (1).

Sur treize cas examinés, dans lesquels le taux du cholestérol sanguin dépassait 2 grammes, par deux fois ce taux n'a pas été influencé, mais dans ces deux cas il y a eu baisse d'urée ; deux fois un abaissement de plus d'un gramme, sept fois une diminution de 0 gr. 50 à 1 gramme, et deux fois une chute de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 ont été constatés en même temps qu'une grosse amélioration des symptômes concomittants. L'abaissement du taux du cholestérol sanguin est accompagné de la disparition de ce qu'il est classique d'appeler depuis Dieulafoy les petits signes de l'urémie, entr'autres le fourmillement de l'extrémité des membres supérieurs.

De leurs nombreux essais effectués sur l'homme et le lapin, Tixier et Eck (2) tirent les conclusions suivantes :

a) Le Cynara élève régulièrement le pouvoir cholestérololytique du sérum du lapin.

(1) Tixier, M. Eck et Mlle Cristophe. L'heureuse influence de la feuille d'artichaut sur le taux de la cholestérine et de l'urée sanguine. *Bull. Soc. de Thérap.*, 1933, 15^e série, t. 38, p. 120.

(2) L. Tixier et M. Eck. Traitement de l'hypercholestérolémie par le Cynara. *Bull. Soc. de Thérap.*, 1934, 15^e série, t. 39, p. 249.

b) Il agit directement sur le métabolisme des lipides.

c) Son action sur les hypercholestérolémies endogènes est inhibitrice.

Enfin, fait à souligner, le *Cynara* agit sur le cholestérol fixé, ce dont témoignent des décalcifications aortiques, qui reposent sur un lit de cholestérol obtenues par administration d'extrait.

Par ailleurs en 1934, Beggi et Dettori (1), ont fait appel à l'artichaut pour obtenir des diurèses fortes et prolongées « impossibles à obtenir avec les diurétiques communs ». Dans leur travail ces auteurs indiquent qu'ils ont pu faire les constatations suivantes sur des malades atteints d'ascite par stase portale d'origine diverse :

1) Une polyurie considérable à la suite de l'ingestion d'extrait d'artichaut.

2) Une action prolongée, à la différence de celle obtenue avec des diurétiques mercuriels, action se manifestant encore 40 heures après la dernière ingestion du médicament.

RECHERCHES PERSONNELLES

Les faits qui précèdent nous ont incité à appliquer à l'extrait d'artichaut les techniques expérimentales dont nous avons usé dans les études des drogues précédentes.

Action sur la diurèse. — Pour étudier cette action

(1) D. Beggi et L. Dettori, *Il Policlino*, 1934, t. 41, p. 489.

nous avons utilisé une solution d'extrait ferme Dausse à 10 % et employé la méthode par injection unique et par injections réfractées.

Voici les résultats auxquels nous avons abouti :

TABLEAU A.

CHIEN 8 kg. 200

Dates	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. $P^2 O^5$	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
12 Mai	250	37	9,2	9,2	2,3	1,7	0,4
13 »	250	40	10	12,2	3	1,6	0,4
14 »	250	28	7	11,6	2,9	1,6	0,4
16 Injection de 0 gr. 30 d'extrait p. k.							
17 Mai	300	36	10,8	13	3,9	1,7	0,5
18 »	500	39	19,5	9,7	4,8	1,5	0,75
19 »	450	38	15,1	12,1	5,4	1,4	0,63
20 »	450	27	12,1	8,2	3,7	1,9	0,85
Moyenne des 3 premiers jours	250		8,7		2,7		0,4
Moyenne des 4 derniers jours	425		14,3		4,4		0,68

L'action de l'extrait sur la polyurie est manifeste ; le volume des urines étant en moyenne doublé. Le

débit des chlorures et surtout celui des phosphates ne paraissent pas être sensiblement influencés ; ils suivent en gros la marche de la polyurie. Par contre l'excrétion de l'urée est manifestement augmentée, sa valeur atteignant jusqu'au double de l'excrétion normale.

TABLEAU B.

CHIEN 6 kg.

Dates	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
22 Mai	250	32	8	9,2	2,3	2	0,5
23 »	250	36	9	11,2	2,8	1,9	0,5
24 »	250	42	10,5	10,9	2,7	2	0,5
26 Injection 0 gr. 20 extrait p. k.							
27 2 ^{me} inject.	300	40	12	12	3,6	2,1	0,6
28 3 ^{me} inject.	350	34	11,9	7,8	2,7	1,6	0,56
29 4 ^{me} inject.	350	38	13,3	12,2	4,3	1,4	0,5
30 Mai	350	42	14,7	10,4	3,6	2,1	0,7
Moyenne des 3 premiers jours	250		9,1		2,6		0,5
Moyenne des 4 derniers jours	340		12,9		3,5		0,6

TABLEAU C.

CHIEN 3 kg. 500

Dates	Volume des 24 h. en cc.	Urée en grammes		Chlorures en grammes		Phosphates en gr. P ² O ⁵	
		0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.	0/00	par 24 h.
8 Mai	30	32	0,95	10	0,30	2,1	0,05
9 »	100	32	4,2	10,8	1,1	1,9	0,19
10 »	135	31	4,2	10,4	1,4	2	0,27
12 Injection de 0 gr. 35 extrait p. k.							
13 2 ^{me} inject.	250	32	8	12,4	3,1	2,4	0,6
14 3 ^{me} inject.	250	30	7,5	11,6	2,9	1,7	0,4
15 4 ^{me} inject.	300	36	10,8	12,8	3,8	1,5	0,45
16 Mai	280	34	9,5	11,8	3,3	1,6	0,45
Moyenne des 3 premiers jours	88		3,12		0,93		0,17
Moyenne des 4 derniers jours	270		8,9		3,27		0,47

L'extrait d'artichaut administré par injections réfractées ne paraît pas activer la diurèse beaucoup plus que lorsqu'il est utilisé en injection unique. Là encore la polyurie est augmentée ainsi que l'excrétion des chlorures et phosphates urinaires. L'action sur l'excrétion uréique est moins sensible que dans la première expérience.

L'action sur la cholérèse. — L'action cholérétique du Cynara a été particulièrement bien étudiée par Cha-

broi, Charonnat, Maximin et Waitz (1). Ces auteurs ont tout d'abord essayé les diverses parties de la plante soit fraîche, soit sèche, de manière à préciser laquelle avait le plus d'activité.

TABLEAU

Partie de la plante et nature de la préparation	Poids du chien (en kg.)	Volume de la bile sécrétée par 1/2 heure (en cc.)	
		avant injection	maximum après injection
injectée dans les veines	—	—	—
Feuille adulte fraîche :			
50 gr. infusion 24 h. . .	16	4,5	19
1 gr. d'extract alcool.	17,5	4,5	4 (choc)
1 gr. d'extract aqueux	17,5	2	10
Feuille jeune fraîche :			
50 gr. décoction 3 h. . .	19	2,5	4
Feuille adulte séchée à l'air :			
5 gr. décoction 3 h. . .	26,4	1,5	3,5
Racine fraîche :			
Racine totale :			
1 gr. d'extract aqueux	24	3	12,5
1 gr. d'extract alcool.	20	1,5	12
Cylindre central (*) dé- coction	19	5,5	12
Capitules frais :			
Réceptacle (*) décoction	19	4	8,5
Base des bractées (*) décoction	27	5,25	5,5
Pointe des bractées (*) décoction	27	3,5	2

(1) E. Chabrol, R. Charonnat, M. Maximin et R. Waitz. L'action cholérétique du *cyrana scolymus*. *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. 108, p. 1020.

E. Chabrol, R. Charonnat, M. Maximin et R. Waitz. L'action cholérétique des composées. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1100.

La racine et la feuille âgée surtout paraissent influencer la cholérèse d'une manière effective ; c'est ce qui ressort du précédent tableau.

Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs s'adressant à la feuille sèche, s'attachèrent à montrer quelles étaient les particularités de la cholérèse provoquée par l'artichaut.

TABLEAU

CHIEN 16 kg.

Horaire	Volume de la bile (en cc.)	Extrait sec en cgr.	
		par gr.	par 1/2 heure
13 h. 30 - 14 h.	4	3,72	15,2
14 h. - 14 h. 30	4,5	3,87	17,8
A 14 h. 30 Injection intraveine d'une infusion de 50 gr. de feuilles fraîches d'artichaut (24 heures de contact avec l'eau).			
14 h. 30 - 15 h.	8	4,67	38,1
15 h. - 15 h. 30	19	5,34	103,5
15 h. 30 - 16 h.	17,5	6,53	116,5
16 h. - 16 h. 30	13	6,88	91,2
16 h. 30 - 17 h.	11	6,69	75,0
17 h. - 17 h. 30	6,5	6,17	40,9
17 h. 30 - 18 h.	5	6,54	33,3
18 h. - 18 h. 30	5	---	---
18 h. 30 - 19 h.	4,5	---	---

Ces dernières expériences montrent que la cholérèse n'est pas immédiatement influencée par l'injection de la drogue. Il faut attendre deux ou trois heures pour que l'action se manifeste pleinement. Le taux de l'extrait sec est presque toujours considérablement accru,

ce qui ne se produit pas avec d'autres cholérétiques comme l'atophan.

LE PRINCIPE ACTIF DE L'ARTICHAUT

En même temps que s'effectuaient les expériences pharmacologiques ou cliniques sur les différentes parties de la plante, des auteurs poursuivaient la recherche et l'isolement du principe actif, particulièrement à partir des feuilles adultes qui sont les plus actives. La drogue utilisée dans ce cas a été la feuille sèche n'ayant pas subi de fermentation, la stabilisation de la drogue fraîche ne paraissant pas être indispensable, ou encore le suc frais. Dans ce cas, il est nécessaire d'opérer rapidement après élimination de l'albumine végétale.

La première hypothèse émise fut que l'on avait affaire à un principe oxyanthraquinonique analogue à ceux que l'on trouve dans l'aloès, les rhubarbes, la bourdaine et autres drogues similaires. Guitteau (1), admit ce fait et donna le nom de *cynarine* au principe. Cette opinion fut reprise par Edgard-Rosa qui dans *La Nature* du 1^{er} novembre 1927 écrit : « Le principe actif de l'extrait semble être la cynarine... ce serait un principe amer, analogue à l'aloétine de l'aloès. »

En 1931, cependant, Chabrol et ses collaborateurs signalent qu'ils n'ont jamais pu obtenir la réaction de Bornträger (coloration rouge obtenue par addition d'ammoniaque à une solution benzénique con-

(1) Guitteau. *Rapport à l'Acad. de Méd. de Poitiers*, 1840, in R. Picart. *Thèse Doc. Méd.*, Paris, 1935.

tenant des anthraquinones), sur les extraits préparés par eux. Ils admettent également que les sels de potassium et de magnésium que la drogue renferme, sont étrangers à toute action. Ils concluent que la fraction active est précipitable par l'acétate neutre de plomb et que le principe actif est vraisemblablement un acide-phénol.

Edgard-Rosa, reprenant la question isola un principe cristallisé sel organique de potassium, calcium, magnésium et sodium qu'il considéra comme le principe actif (1). Ce corps, nous enseigne l'auteur, traité par une solution de permanganate de potassium décolore celle-ci et libère de l'aldéhyde formique, ce qui donne lieu de croire qu'il s'agit d'un acide-alcool.

RECHERCHES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES SUR LE PRINCIPE ACTIF

Des recherches expérimentales et cliniques furent aussitôt entreprises par divers auteurs sur le principe isolé. Au premier rang de ces chercheurs figurent Tixier, De Sèze et Eck dont les travaux ont été rapportés et complétés par Picart dans sa thèse (2).

A. — *Recherches expérimentales.* — Ces recherches furent poursuivies sur le lapin et ont porté sur trois groupes de faits :

- La diurèse,
- Le métabolisme azoté,
- Le métabolisme des lipides.

(1) G. Edggard Rosa. D'un principe actif du *Cynara scolymus*. *Gazette des Hôpitaux*, 1934, n° 21, p. 373.

(2) Loc. cit.

1. *Action sur la diurèse.* — Dans une première expérience, l'auteur signale que la diurèse moyenne d'un lapin étant de 166 cc. passe après injection quotidienne de 0,04 de principe cristallisé à 270 cc., la concentration de l'urée montant de 6 gr. 30 à 6,80.

Dans une deuxième expérience, deux animaux après un régime normal sont soumis à un régime pauvre en eau. Chez les deux animaux, la diurèse tombe à quelques centicubes par jour. La concentration uréique de l'animal soumis au Cynara atteint 32 gr. 50, alors que celle du témoin ne dépasse pas 15 gr. par litre.

D'autres expériences ont été poursuivies sur cobaye pathologique. Des cobayes intoxiqués par le nitrate d'urane et non soumis au Cynara manifestent une oligurie très nette non accompagnée d'une concentration uréique. Par contre, chez les animaux soumis à l'artichaut, la concentration de l'urée passe de 3 à 12 gr. avant l'installation de l'anurie.

De même au cours des néphrites aiguës curables, l'urée sanguine retombe plus rapidement à la normale chez l'animal traité.

Cet ensemble de faits amène l'auteur à la conclusion suivante : « Le principe cristallisé injectable de l'artichaut augmente en même temps la diurèse et la concentration de l'urée dans l'urine, ce qui augmente l'élimination uréique urinaire. Cette action se fait sentir également sur l'animal pathologique. L'augmentation du pouvoir contracteur du rein sous l'effet du Cynara vient affirmer de façon indiscutable l'action de ce médicament sur l'épithélium rénal. »

2. *Action sur le métabolisme azoté.* — Comme corollaire de l'action précédente l'auteur admet que le principe actif de l'artichaut exalte la fonction uréogé-

nique du foie, l'uréogénèse s'effectuant essentiellement aux dépens des déchets azotés peu solubles amassés dans les tissus.

3. *Action sur le métabolisme des lipides.* — Le principe cristallisé de l'artichaut influence également le métabolisme des lipides. La stimulation hépatique provoquée s'oppose à la surcharge graisseuse en accélérant la combustion des graisses aux dépens d'une hypercholestérimémie. Le pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis du cholestérol est augmenté, ce qui évite les précipitations tissulaires et favorise la redissolution des surcharges cholestériniques.

B. — *Recherches cliniques.* — Les nombreuses observations rapportées par Picart permettent de bien établir l'action du principe actif du Cynara sur l'urée sanguine, le cholestérol et les signes cliniques.

1. *Effet sur l'urée sanguine.* — Sous l'influence du Cynara, s'installe une polyurie manifeste, accompagnée d'une augmentation de la concentration uréique urinaire ; l'élimination de l'urée sanguine est parallèlement fortement influencée. Il arrive souvent qu'au début du traitement, malgré l'abondance de la diurèse, s'installe une hyperazotémie marquée. Cette poussée passagère, qui cède à un traitement d'une dizaine de jours ne s'accompagne jamais d'une aggravation des signes cliniques.

2. *Effet sur le cholestérol.* — Deux cas sont à distinguer :

Chez les sujets qui présentent une forte hypercholestérimémie, le taux du cholestérol s'abaisse rapide-

ment en même temps qu'augmente le pouvoir cholestérololytique du sérum.

Par contre, chez les sujets présentant une hypercholestérolémie moyenne ou faible, mais cliniquement surchargés de cholestérol, les faits sont différents. Dans les premiers temps du traitement, le cholestérol voit son taux s'élever parfois considérablement dans le sang ; ceci paraît être en rapport avec l'augmentation du pouvoir cholestérololytique du sérum. Mais, fait à souligner, alors que les hypercholestérolémies pathologiques ont une tendance précipitante, cette hypercholestérolémie provoquée n'en a pas.

3. *Effets sur les signes cliniques.* — Le principe cristallisé de l'artichaut exerce une heureuse influence sur les troubles présentés par les polyscléreux, les brightiques, les insuffisants hépatiques. Dans la majorité des cas il est, du reste, difficile de faire le départ entre ce qui revient à l'amélioration du métabolisme azoté et du métabolisme des lipides.

Il y a une amélioration très nette, comme nous l'avons déjà mentionné, des petits signes classiques de l'urémie. Parmi les troubles fonctionnels, les vertiges sont les premiers et les plus radicalement influencés. Dans de nombreux cas, la tension artérielle subit une chute notable. Dans les troubles en rapport avec une imprégnation considérable des tissus par le cholestérol, on note une regression radiologique des plaques aériques calcaires, une regression des troubles oculaires, une amélioration de la rétinite, une amélioration des troubles encéphaliques en rapport avec l'athérome, l'atténuation des phénomènes parétiques des membres.

Phénomène curieux et fréquemment observé au cours du traitement des néphrites chroniques et des

hypercholestérimies, dès les premières injections, le sujet éprouve un bien être exceptionnel et une sensation d'euphorie, difficilement explicable du reste.

Si l'on considère le tableau schématique des syndromes dans lesquels agit la thérapeutique par l'artichaut, on peut en distinguer trois grands :

- a) Les manifestations de l'insuffisance hépatique ;
- b) Les troubles dus à l'artério-sclérose ;
- c) Les manifestations de l'imperméabilité rénale.

En résumé, les faits cliniques et expérimentaux se rejoignent si l'on considère l'action de l'artichaut.

Chez l'homme comme chez l'animal, l'action sur le métabolisme du cholestérol est précise : le pouvoir cholestérolitique du sérum est augmenté.

De même chez l'homme comme chez l'animal, la diurèse est influencée : une forte polyurie s'accompagnant d'une nette augmentation de la concentration uréique urinaire s'installe. Comme corollaire de cette action, il y a un retentissement sur l'urée sanguine.

Ces faits montrent combien sont sensibles à l'action du *Cynara* le foie et le rein. Il est donc naturel de faire entrer l'artichaut dans le groupe des diurétiques hépato-rénaux.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- L. BEILLE. — *Précis de Botanique pharmaceutique*, 2^e édit., t. 2, 2^e partie, p. 1665, Paris, 1935.
- D. BEGGI et L. DETTORI. — *Il Policlino*, 1934, t. 41, p. 489.
- D. BOIS. — *Les plantes alimentaires chez tous les peuples et à travers les âges*, Paris, 1927, t. 1, p. 279.
- J. BREL. — *Bull. Soc. Thérap.*, 1929, 10^e série, t. 34, p. 149.
- CAZIN. — *Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes*, Paris, 1868, p. 95.
- E. CHABROL, R. CHARONNAT, M. MAXIMIN et J. COLLET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 680.
- E. CHABROL, R. CHARONNAT, M. MAXIMIN et R. WAITZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1020.
- E. CHABROL, R. CHARONNAT, M. MAXIMIN et R. WAITZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 1100.
- G. EDGARD-ROSA. — *Gazette des Hôpitaux*, 1934, n^o 21, p. 373.
- GUITEAU. — *Rapport à l'Académ. de Méd. de Poitiers, in Picart, Thèse Doc. Méd. Paris*, 1935.

- H. LECLERC. — *La Presse médic.*, 1928, t. 36, p. 1540.
— *Les légumes de France*, 2^e édit., p. 79.
- MATTHIOLE. — *Comment. sur Disocoride*, Trad. J. des
Moulins, Lyon 1572, p. 308.
- E. MONVILLE. — *Thèse Doc. Méd.*, Paris 1933.
- L. PLANCHON, P. BRETIN, P. MANCEAU. — *Précis de Mat.*
Médec., Paris, 1937, 4^e édit., t. 2, p. 1514.
- L. TIXIER, M. ECK et Mlle CRISTOPHE. — *Bull. Soc. de*
Thérap., 1933, 15^e série, t. 38, p. 120.
- L. TIXIER et M. ECK. — *Bull. Soc. de Thérap.*, 1934,
15^e série, t. 39, p. 249.

CONCLUSIONS

L'étude des drogues que nous venons de passer en revue permet de tirer un certain nombre d'enseignements.

Tout d'abord on ne peut s'empêcher de remarquer l'existence d'un parallélisme étroit entre leur action sur l'homme et sur l'animal. L'étude clinique en effet, comme le souligne plus particulièrement l'examen de l'action de l'Orthosiphon et de l'artichaut, confirme les résultats expérimentaux obtenus. Or dans le cas de ces drogues, l'étude expérimentale sur la diurèse et la cholérèse, est très simple et donne des résultats qui ne prêtent pas à des erreurs d'interprétation. Elle permet, et c'est là son intérêt, de prévoir ce que l'on peut attendre de ces médicaments en thérapeutique.

Les effets obtenus se traduisent par des modifications hépatiques, cholagogues et cholérétiques qui, surtout en clinique, retentissent sur la diurèse. Celle-ci se trouve déjà favorablement modifiée par une action rénale dans laquelle l'augmentation du pouvoir concen-

trateur du rein vis-à-vis de l'urée joue un rôle primordial.

L'augmentation de la dépuration urinaire produite par ces drogues retentit de façon heureuse sur l'élimination des déchets et sur les constituants chimiques du sang, et on note une diminution de l'azotémie et de la cholestérolémie, lorsque ces constantes sont anormalement élevées.

L'influence manifeste de ces drogues sur l'appareil hépatique et l'appareil rénal, fait que l'on ne doit plus se borner à les considérer comme des diurétiques hydriques, chloruriques ou azoturiques, mais comme des diurétiques hépato-rénaux. Cette dénomination rappelle heureusement en effet leur action primordiale.

Dans ce groupe nous pouvons déjà faire figurer l'artichaut, l'Orthosiphon, les salsepareilles, l'asperge et le petit houx, sans préjudice de ceux qui viendront en grossir le nombre.

Mentionnons en passant que la médecine populaire en utilisait certains, comme la salsepareille, sous le nom de dépuratifs. L'étude expérimentale et clinique démontre que le terme n'a rien d'exagéré.

Si l'étude expérimentale et clinique de ces médicaments est assez avancée, on ne peut s'empêcher de constater que l'étude chimique est encore assez floue. Il semble que dans le cas de l'artichaut, l'activité de la drogue appartienne à un principe relativement bien défini. Il n'en est pas de même pour les autres. Pour les diurétiques hépato-rénaux à action dépurative auxquels on demande d'exercer de multiples effets sur l'élimination des différents constituants de l'urine, il est bien rare que ces effets soient l'apanage d'un seul principe. Dans la plupart des cas, on aurait certaine-

ment tort de se priver de quelques-uns de ces constituants.

Aussi nous semble-t-il qu'il y a lieu de donner la préférence le plus souvent, dans leur emploi, à une préparation galénique judicieusement choisie. Pour ces drogues, les extraits aqueux ou hydroalcooliques titrant un faible degré d'alcool et maintenus à l'état liquide, sont par le mélange harmonieux des principes actifs qu'il renferment, les formes les plus propres à obtenir l'effet diurétique clinique maximum.

Lu et approuvé

Le Président de la thèse :

F. MERCIER.

Vu et approuvé

Le Doyen :

L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer

Aix, le 10 Novembre 1941.

Le Recteur :

P. MARTINO

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	15
Orthosiphon Stamineus Bentham	21
Index bibliographique	55
L'Asperge	59
Le petit houx	77
Les salsepareilles	85
Index bibliographique	91
L'Artichaut	93
Index bibliographique	111
Conclusions	113

Imprimerie D. D.
83, rue Saint-Jacques,
Marseille.

